Aus der Frauenklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

VERLAUF UND AUSGANG VON SCHWANGERSCHAFTEN NACH OVULATIONSINDUKTION DURCH CLOMIPHEN (DYNERIC^{R}) ODER HMG-HCG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Michael Schäfer
aus Rendsburg

1980

Aus der Frauenklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

VERLAUF UND AUSGANG VON SCHWANGERSCHAFTEN NACH OVULATIONSINDUKTION DURCH CLOMIPHEN (DYNERIC^{R}) ODER HMG-HCG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Michael Schäfer
aus Rendsburg

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. A.E. Schindler, meinen Dank für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für seinen wohlwollenden Rat und die freundliche Unterstützung bei ihrer Abfassung aussprechen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATUR	2
1. Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})	2
2. Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG	15
III. ERGEBNISSE	20
1. Das Patientinnenkollektiv	20
2. Art und Häufigkeit der Schwangerschaftskontrollen	45
3. Verlauf der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})	52
a) Komplikationen während der Schwangerschaft	52
b) Komplikationen und Art der Entbindung	55
c) Ultraschall-, Östriol- und HPL-Meßwerte	57
4. Ergebnisse der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})	62
5. Einzelne Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})	70
a) Patientin Nr. 8	70
b) Patientin Nr. 9	74
c) Patientin Nr. 13	76
d) Patientin Nr. 21	77
e) Patientin Nr. 22	79
f) Patientin Nr. 24	81
g) Patientin Nr. 26	83
h) Patientin Nr. 28	86

Seite

i) Patientin Nr. 29 89

j) Patientin Nr. 6 91

6. Verlauf der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG 92

a) Komplikationen während der Schwangerschaft 92

b) Entbindungsart und Komplikationen unter der Geburt 93

c) Ultraschall-, Östriol- und HPL-Meßwerte 95

7. Ergebnisse der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG 99

8. Einzelne Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG 106

a) Patientin Nr. I 106

b) Patientin Nr. III 108

c) Patientin Nr. IV 111

d) Patientin Nr. VII 113

IV. DISKUSSION 117

V. ZUSAMMENFASSUNG 143

VI. LITERATURVERZEICHNIS 146

I. EINLEITUNG

Die unterschiedlichsten Methoden werden heute zur Behandlung der Fertilitätsstörungen von Frauen verwendet. Eine Übersicht gibt ein Artikel von Schindler (65).

Obwohl der Kinderwunsch der Patientinnen in den meisten Fällen Anlaß für eine ovulationsauslösende Therapie ist, liegen über den Verlauf und das Ergebnis der erreichten Schwangerschaften kaum Veröffentlichungen vor. In den meisten Arbeiten wird über den Modus der Therapie, die Ursache der Sterilität und den Therapieerfolg mittels Ovulations- und Schwangerschaftsraten berichtet. Die erhöhte Abortrate veranlaßte nur wenige Autoren, sich näher mit den Schwangerschaften zu befassen; aber auch sie berichten wenig über den Schwangerschaftsverlauf und kein Autor macht Angaben zur intrauterinen Entwicklung der Kinder.

Diese Arbeit soll für zwei Medikamente, die zur Ovulationsinduktion verwendet werden - Clomiphen (Dyneric^{R}) und HMG-HCG - die Schwangerschaftsverläufe, die intrauterine Entwicklung der Feten und die Ergebnisse der Schwangerschaften darstellen, um die Problematik der durch Ovulationsinduktion erreichten Schwangerschaften näher zu beleuchten.

II. LITERATUR

1. Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})

Greenblatt, R.B. u. Mitarb. (22) berichten als erste Autoren im Jahre 1961 über die erfolgreiche Verwendung von MRL-41 (Clomiphen) zur Ovulationsinduktions bei amenorrhoeischen Patientinnen. Danach mehren sich die Berichte über Clomiphen-induzierte Ovulationen und dadurch erreichte Schwangerschaften.

Im Folgenden sind die Arbeiten von Autoren, die über die Behandlung eines großen Patientinnenkollektivs berichten, zusammengestellt. Schwangerschafts- und Abortraten, die in Klammern angegeben sind, wurden nachträglich errechnet.

Autoren	Pat.-Zahl	Schwangerschaftsrate	Abortrate
Greenblatt, R.B. and al. (1960) (23)	96	(11.4 %)	(18.1 %)
Roy, S. and al. (1963) (63)	179	(15.6 %)	(27.2 %)
Johnson, J.E. and al. (1966) (30)	2556	(27.5 %)	(21.1 %)
Beck, P. and al. (1966) (3)	129	(18.0 %)	(30.4 %)
Whitelaw, M.J. (1966) (75)	217	(22.1 %)	(20.6 %)
Kistner, R.W. (1967) (35)	5562	(34.8 %)	(18.4 %)

Autoren	Pat.-Zahl	Schwanger-schafts-rate	Abortrate
Bettendorf, G. et al. (1968) (7)	189	(19.5 %)	(30.9 %)
Goldfarb, A.E. and al. (1968) (21)	160 Schwangerschaften		(10.8 %)
Osmond-Clarke, F. and al. (1968) (54)	191, davon 161 mit Kinderwunsch	(17.4 %)	(25.6 %)
Taubert, H.-D. (1969) (70)	114, davon 100 mit Clomiphen 14 mit Clomiphen + HCG	25 % 28.5 %	32 % 25 %
Roland, M. (1970) (61)	142	(33.0 %)	(29.7 %)
Schmidt-Elmendorf, H. (1970) (66)	189	(19.5 %)	(35.1 %)
Whitelaw, M.J. and al. (1970) (76)	191	(41.0 %)	(26.5 %)
Zander, J. et al. (1970) (77)	145, davon 106 mit Kinderwunsch	20.7 %	(13.6 %)
Murray, M. and al. (1971) (50)	328	(24.9 %)	(31.7 %)
Pennington, G.W. and al. (1973) (56)	206	20.8 %	20.9 %
Rust, L.A. and al. (1974) (64)	105	38 %	18 %
Schmidt-Elmendorf, H. et al. (1977) (67)	132	18.9 %	20 %

Die Schwangerschaftsrate liegt für die Clomiphentherapie bei durchschnittlich 24.3 % (von 11.4 % - 41 %). Die Abortrate beträgt durchschnittlich 24.2 % (10.8 % - 35.1 %).

Es wurden nur solche Arbeiten aufgeführt, deren Patientinnenkollektiv relativ groß war. Andere Veröffentlichungen, die ebenfalls Zahlenangaben über die Anzahl der erzielten Schwangerschaften, Einzelkinder, Mehrlinge und Aborte enthalten und deren Patientinnenzahl unter 100 lag, wurden nicht berücksichtigt.

Keiner der oben aufgeführten Autoren gibt jedoch weitere Auskünfte über den Schwangerschaftsverlauf und den Ausgang der Gravidität. Die Autoren, die zusätzlich Informationen geben, sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Autor	Pat.-Zahl	Diagnose	Pat.-Zahl	Schwanger-schaften	
Naville,A.H. (1964)(51)	36	sek.Amenorrhoe	21	3	(22,2%)
		Oligomenorrhoe	15	5	

Farow,W.G.and.al. (1968)(32)	410	regelm.Zyklen	94	23	n.schw.
		unregelm.Zyklen	50	8	n.schw.
		prim.Amenorrhoe	3		
		sek.Amenorrhoe	13	2	n.schw.
		post-partum Amenorrhoe	9	3	n.schw.
		post-pill Amenorrhoe	3	1	n.schw.
		Stein-Leventhal-Syndrome	8	3	n.schw.
			180		

von 140 Schwanger-schaften ist der Ausgang bekannt

Macgregor,A.H., and al. (1968)(6) (Zahlen der Wm. S. Merrell Comp. aus dem Jahre 1967)	4098	polycyst.Ovarien	827	35 %	
		Amen.+ Galaktorrhoe	125	16%	
		post-pill Amenorrhoe	73	36 %	
		psychische Amenorrhoe	147	20%	2106
		Oligomenorrhoe <6 Mon.	2087	37%	(452 n. schw.)
		Oligomenorrhoe >6 Mon.	615	10%	
		hypophys. Dysfunktion	83	10%	
		Sonstiges	141	30 %	

Einzelkinder	Mehrlinge	Aborte	weitere Angaben	Therapie (mg x die)
(3730 g)			Ix2 Sectio	Clomiphen
(3520 g)			Ix2 (I870 g	75 x 20
(3290 g)	3x2	I (I2,5%)	I590g)	später
(2980 g)			Ix2 (2550 g	200 x 5
			2720 g)	

Gewichtsangaben in Klammern wurden umgerechnet

A	B	C	A	B	C		Geburtstermin:	Clomiphen
42	7	-	2x2	2x2	Ix2	I7	A: am Termin	50-200 x 3-5
29	4	-	Ix2	2x2	-	6	B: 28.-36. SSW	
I	I	I				-	C: 20.-28. SSW	
4	I	2	Ix2			2	4 Kinder wurden mit Mißbild-	
3	-	-		Ix2		2	ungen geboren.	
2	-	-				-		
4	-	-		Ix2		-		
						(I4,9%)		

Komplikationen:				
Sectio	I6x	EPH-Gestose	2x	
vorzeit.Blasensp.	Ix	Hypertonie	Ix	
Steißlage	4x	Zervixinsuff.	I2x	
Zwillingsschwanger.	I2x	Frühgeburtsbestr.	Ix	

I20I II79 Kinder überlebten	I36 25I von 305 Kinder überl.	407	(I8,5%)	38 Kinder mit Miß- bildungen	Clomiphen 50-I00 x 5

Autor	Pat.-Zahl	Diagnose	Pat.-Zahl	Schwanger-schaften
Hack, M. and al. (1972)(25)	86	Zyklusstörungen von Amenorrhoe bis regelm. anovulat. Zyklen	83	86 (Durchschnittsalter der Pat. 28,1 J.)
		post-partum Amenorrhoe mit Galaktorrhoe	3	
Tscherne, G. (1974) (72)	71	prim. Amenorrhœ	2	-
		sek. Amenorrhoe	18	8
		anovulat. Oligomen.	36	18
		anovulat. Eumenorrhoe	3	-
		anovulat. Polymen.	3	1
		überwiegend anovulat. Olgomenorrhoe	7	1
		überwiegend anovulat. Eumenorrhoe	2	-
		(28 Pat. wurden schwanger)		31 mal

Einzelkinder	Mehrlinge	Aborte	weitere Angaben	Therapie (mg x die)
88	8x2		Totgeburt:	Clomiphen
II x Sectio	2 x Sectio		38.SSW 4I00g lat.Diab.	50-I00 x 5
Durchschnittsgewicht:			40.SSW 4550g Hydramnion	
3200 g	I800 g		37.SSW 3000g mult.Mißbild.	
(I600-4500g)	(700-2900g)		25.SSW 700g hyal.Membransyn. 700g Bronchopneumonie	
durchschnittl. Schwangerschaftsdauer:			27.SSW I500g prim.Atelektasen I200g prim.Atelektasen	
278,6 Tg	236 Tg			

Komplikationen:

Blutungen in der Frühschwangerschaft : I6x (I7,8%)

EPH-Gestose I6x (I6,7%) (I4xleicht, 2xschwer)

-	27 Geburten		Clomiphen
-	22 spontan am Termin		50-I00 x 5-7
2	I Sectio am Termin		
-	2 spontan 37.SSW		
-	2 Frühgeburten (36. und 3I.SSW)		
-	2 noch schwanger		
-			
(6,4%)			

Autor	Pat.-Zahl	Diagnose	Pat.-Zahl	Schwanger-schaften
Göretzlehner,G. et al. (1975)(20)	34	prim.Amenorrhoe	2	-
		sek.Amenorrhoe	3	3
		anovulat.Oligomen.	20	10
		Stein-Leventhal-Syn.	3	3
		Corpus luteum Insuff.	6	5
Nocke,W. et al. (1973)(53)	5	sek.Amenorrhoe	Clomiphen:	3
			HMG-HCG :	1
			Pertodur :	1

Autor	Pat.-Zahl	Diagnose	Pat.-Zahl	A	B	C	D
Evans,J. and al. (1976)(14)	352	sek.Amenorrhoe	190	36	26	31	23
		unregelm.Zyklen	145	32	25	22	9
		anovulat.Zyklen	17	-	-	12	2

Einzel-kinder	Mehr-linge	Aborte	weitere Angaben	Therapie (mg x die)
II	-	-	sek.Amen.: 3300g/52cm	Clomiphen
	-	I	3200g/51cm	50-100 x
	Ix2	3	Oligomen.: 3620g/52cm	5-7
			3210g/49cm	
	-	I	3250g/50cm	
	Ix2	3	3070g/50cm	
			3350g/50cm	
		(38%)	3250g/50cm	
			2150/2370g/46/46cm	
			Stein-Leventhal-Syn.: 2980g/49cm	
			3850g/55cm	
			Corp.-Lut.-Ins. : 3310g/51cm	
			2760/1850g/49/43cm	

Spontangeburt 40.SSW, 32.SSW Cerclage, 3400g/52cm — Clomiphen

Forceps 37.SSW, 31.-36.SSW EPH-Gestose 2850g/37cm

Ix2 noch schwanger, zeitgerechtes Wachstum

Spontangeburt 39.SSW, 2995g/48cm — HMG-HCG

Abortus imminens 7.SSW, 18.SSW missed abortion — Fertodur
Ausräumung

Ix3	12.SSW	A:Placebo 2Mon
Ix3	32.SSW Sectio 1325g * 1210g + 1380g +	B:Steroide 2Mon
Ix3	37.SSW spont. 1700g * 1950g * 2470g *	keine Ther. 2Mon
Ix4	22.SSW spont. 590g + 670g + 580g + 570g	+C:Clomiphen 3Mon
Ix4	36.SSW spont. 1730g * 1600g * 900g * 1500g	+keine Ther. 3Mon
Ix5	33.SSW spont. 1470g * 1710g * 1750g * 2000g * 1380g *	D:Gonadotropine

(* überlebt, + gestorben)

Autor	Pat.-Zahl	Diagnose	Pat.-Zahl		Schwanger-schaften	
Bettendorf,G. and al. (1977) (8)	225	Corpus luteum Ins.	77			
		anovul.Zyklen	55			
		Amenorrhoe	83		87	
		Oligomenorrhoe	6		bei 68 ist der Ausgang bekannt	
		biphas.Zyklen	4			
				(+HCG)		
		sek.Amenorrhoe	36	(3)	9	(1)
		Oligomenorrhoe	19	(3)	4	(1)
	244	Anovulat.Zyklen	54	(6)	13	(-)
		Corpus luteum Ins.	108	(28)	20	(2)
		biphas.Zyklen	27	(17)	8	(2)
					54 Schwangerschaften	
				+	19 ohne Therapie	
					73 bei 64 ist der Ausgang bekannt	
Poulsen,A.M. and al. (1977) (57)	36	Clomiphen oder Clomiphen + HCG			43	

Einzel-kinder	Mehr-linge	Aborte	weitere Angaben	Therapie (mg x die)
29	I4x2 3x3	I4 (+2 Totgeb.)		HMG-HCG
Durchschnittsgewicht:		♂2850g (34 ♂) ♀ 2823g (30 ♀)		
Durchschnittsgröße :		♂49,5cm ♀ 50 cm		
durchschnittliche Schwangerschaftsdauer : 254,5 Tage				
Komplikationen: Cervixinsuff. 6x, Abortus imm. 2x,				
Geburt: spontan 23x, Forceps/Vakuum 2x, Sectio I5x, nicht bekannt 6x.				
47	3x2	I2 (+2 Totgeb.)		Clomiphen
Durchschnittsgewicht:		♂3387g ♀ 3263g		
Durchschnittsgröße:		♂5I,4cm ♀ 50,5cm		
durchschnittliche Schwangerschaftsdauer: 270 Tage				
Komplikationen: EPH-Gestose 2x, Cervixinsuff. 4x, Abortus imminens 6x, nicht				
Entbindung: spontan 32x, Zange/Vakuum 6x, Sectio IOx, nicht bek. nicht bekannt 4x				

Komplikationen: Abort 4x, Abortus imm. 8x, EPH-Gestose 2x, Hydramnion 3x, extrauterin Grav. 2x, Frühgeb. Ix Mißbild. Ix, persist.Ovarialzy. Ix, Acidose des Kindes 5x, Cholecystektomie Ix, Appendektomie Ix Mehrlingsschwangerschaften 4x

Entbindung: Wehenmittel 6x, Sectio IIx, Forceps 3x, vorzeit. Blasensprung 2x, Dystkie I.Grades 3x, spontan IIx

Autor	Pat.-Zahl	Diagnose	weitere Angaben			Therapie (mg x die)
Kistner, R.W. (1976) (14)			Gewicht		Termin	Entbind.
	80	sek. Amenorrhoe	(3260g)	♀	41.SSW	spontan
	22 Pat. wurden 23 mal schwanger		(3260g)	♂	39.SSW	spontan
			Abort		8.SSW	
			(2330g)	♂	38.SSW	Sectio
1.-7. Tag Clomiphen			(4330g)	♀	40.SSW	spontan
8.-11. Tag je 2 Amp HMG			(2800g)	♀	38.SSW	spontan
12.-13. Tag je 1 Amp HMG + 1000 E HCG			(3090g)	♀	36.SSW	spontan
			(3260g)	♂	41.SSW	spontan
			(3850g)	♂	38.SSW	spontan
			(3500g)	♂	39.SSW	spontan
			(3930g)	♂	39.SSW	Sectio
			(2520g)	♂	39.SSW	spontan
			(2830g)	♂	40.SSW	spontan
			(3680g)	♂	36.SSW	spontan
			(3400g)	♀	38.SSW	spontan
			Abort		8.SSW	
			(3290g)	♀	39.SSW	Sectio
			Abort		20.SSW	Fünflinge
			Zwillinge		32.SSW	spontan
			(3320g)	♀	44.SSW	Sectio
			(3400g)	♂	39.SSW	spontan
			(2780g)	♀	40.SSW	spontan
			(3760g)	♀	40.SSW	spontan

Naville, A.H. u. Mitarb. (54) geben die Geburtsgewichte der Kinder an; die in Gramm umgerechneten Werte stehen in Klammern. Die Schwangerschaftsdauer wird nicht angegeben, und über den Verlauf der Gravidität wird ebenfalls nichts ausgesagt. Karow, W.G. and al. (32) erwähnen die Komplikationen, die während Schwangerschaft und Entbindung auftraten. 50 der 140 Schwangerschaften, bei denen der Ausgang bekannt war, verliefen nicht komplikationslos. Außerdem geben sie den Geburtstermin der Kinder an. Macgregor, A.H. u. Mitarb. (47) veröffentlichen die Zahlen der Wm. S. Merrell Comp. aus dem Jahre 1967. Sie berichten, daß von 1337 Kindern 38 mitgebildet waren; die Art der Mißbildung wird leider nicht dargestellt. Hack, M. and al. (25) sind die ersten, die ihre Arbeit in der Absicht veröffentlichten, über die Schwangerschaftsverläufe zu berichten. Sie geben das Durchschnittsgewicht der Kinder an und vergleichen die Einzelgewichte in einer gestationsaltersabhängigen Entwicklungskurve, erwähnen die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer und berichten über die Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft. Außerdem stellen sie die Todesursachen der gestorbenen Kinder zusammen. Die einzelnen Daten können aus der Übersichtstabelle (S. 8) entnommen werden. Tscherne, G. (72), bei dessen Therapie die kleinste Abortrate von 6.2 % und eine hohe Schwangerschaftsrate von 39.4 % auffällt, gibt die Entbindungsart bei 27 Geburten an. In der Veröffentlichung von Göretzlehner, G. u. Mitarb. (20) werden die Geburtsgewichte und die Geburtsgröße der Kinder dargestellt. Nocke, W. u. Mitarb. (53) kontrollieren bei fünf

Schwangerschaften verschiedene endokrinologische Parameter und überwachen mittels Ultraschallmessungen das Wachstum der Feten. Drei Patientinnen wurden nach Clomiphentherapie, je eine nach HMG-HCG-, bzw. Fertodurbehandlung schwanger. Evans, J. and al. (14), die ein Therapieschema zur Behandlung der Sterilität verwendeten, machen nähere Angaben über die nach Ovulationsinduktion entstandenen Mehrlingsschwangerschaften. In letzter Zeit ist die Arbeit von Poulsen, A.M. u. Mitarb. (57) erschienen, die sich mit Komplikationen bei 43 Schwangerschaften, die nach Clomiphen- oder Clomiphen-HCG-Therapie entstanden, befaßt. Bettendorf, G. u. Mitarb. (8), die HMG-HCG oder Clomiphen zur Ovulationsinduktion verwandten, dokumentieren das Gewicht und die Größe der Säuglinge sowie die Komplikationen und die Entbindungsart der erzielten Schwangerschaften.

Sonst liegen keine Arbeiten vor, die sich bei einer größeren Anzahl von Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion um deren Verläufe bemühen. Die Veröffentlichungen von Hack, M. u. Mitarb. (25), Poulsen, A.M. and al. (57) und Bettendorf, G. and al. (8) sind bisher die wesentlichsten in diesem Bereich. Ihre Aussagen werden in der Diskussion mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

2. Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG

1958 benutzten Gemzell, C.A. u. Mitarb. (18) als erste menschliche Gonadotropine zur Ovulationsinduktion; sie

verwendeten HP-FSH (human pituitary follicle-stimulating hormone), um 7 amenorrhoeische Patientinnen zu behandeln. Bereits 1960 berichten die gleichen Autoren (19) über die Behandlung von insgesamt 40 Frauen. Unter der Therapie ovulierten 29 Patientinnen, eine Frau wurde schwanger. In einer weiteren Veröffentlichung 1962 berichtet Gemzell, C.A. (17) bereits über 8 Schwangerschaften, die nach Ovulationsinduktion mit HP-FSH und HCG entstanden waren.

Etwa zur gleichen Zeit wird zum ersten Mal HMG (human menopausal gonadotrophin von Staemmler, H.-J. (69) und Lunenfeld, B. u. Mitarb. (45) zur Ovulationsinduktion benutzt. 1962 und 1963 berichteten Lunenfeld, B. et al. (42,46) von erreichten Schwangerschaften. Ebenfalls 1962 erschien eine Arbeit von Palmer, R. u. Mitarb. (55), die von der Verwendung von HMG-HCG zu Ovulationsauslösung und dadurch erreichte Schwangerschaften berichten.

In der folgenden Tabelle sind einige Arbeiten von Autoren zusammengestellt, die eine größere Anzahl von Frauen mit HMG-HCG behandelten (Veröffentlichungen über HP-FSH sind nicht aufgeführt).

Autoren	Pat.-Zahl	Schwanger-schafts-rate	Abortrate
Vande Wiele, R.L. and al. (1965) (74)	35 (20 mit Kinder-wunsch)	(70 %)	(40 %)
Lunenfeld, B. (1966) (43)	110	(55.4 %)	(26.2 %)
Ferin, J. and al. (1968) (15)	34	(55.8 %)	(15 %)
Kase, N. and al. (1968) (33)	30	(59.9 %)	(22.7 %)
Tyler, E.T. (1968) (73)	236	15.2 %	(24.9 %)
Roland, M. (1969) (60)	56	42.8 %	(37.4 %)
Lunenfeld, B. et al. (1970) (44)	133	66 % (23% - 80%)	(28.4 %)
Thompson, C.R. and al. (1970) (71)	1193 (1099 mit Kinderwunsch)	25.5 % (20% - 42%)	21.3 % (14% - 39%)
	(Zusammenstellung der Ergebnisse von 100 Untersuchern in den USA)		
Bettendorf, G. et al. (1972) (6)	150	31 % (14% - 45%)	19 %
Roland, M. (1973) (62)	96	(39.5 %)	(26.3 %)
Spandoni, L.R. and al. (1974) (68)	62	(35.4 %)	11.5 %
Jewelewicz, R. (1975) (29)	142	(62.6 %)	(22.4 %)
Mettler, L. et al. (1976) (49)	91	(58.2 %)	(9.4 %)

Die Schwangerschafts- und Abortraten, die in Klammern stehen, sind nachträglich berechnet worden. Die große Sammelstatistik von Katz, M. u. Mitarb. (34) ist nicht in die obenstehende Tabelle aufgenommen worden, da in der Arbeit die verwendete Therapie nicht angegeben wird.

Aus den zitierten Veröffentlichungen läßt sich eine durchschnittliche Schwangerschaftsrate von 47.5 % (25.5% - 70%) und eine Abortrate von 23.4 % (9.4% - 40%) errechnen.

In die Tabelle sind nur solche Arbeiten aufgenommen, denen ein großes Patientinnenkollektiv zugrunde liegt; die zahlreichen Veröffentlichungen, deren Patientenzahlen relativ klein sind, wurden nicht berücksichtigt. Aber auch für HMG-HCG gibt es kaum Berichte über die Verläufe und die Ergebnisse der erreichten Schwangerschaften. So sind Bettendorf, G. and al. (8), deren Daten in Kapitel II,1 im Zusammenhang mit den Clomiphen-induzierten Schwangerschaften dargestellt sind, und Hack, M. u. Mitarb. (24) die einzigen, die ausführlicher über die Graviditäten berichten. Die Daten von Hack, M. and al. (24) sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Autor	Pat.-Zahl	Schwanger-schaften	Einzel-kinder	Mehr-linge	Therapie
Hack, M. and al. (1970) (24)	68	78	47 (44 über-lebten)	23x2 (36 überl.) 5x3 (7) 2x4 (2) 1x6 (0)	HMG-HCG

von den 122 Kindern überlebten 89 (72.9%)

Komplikationen: Blutungen in der Frühschwangerschaft 17x (22%)
EPH-Gestose 6x (8%)

Geschlechtsverteilung: von 115 Kindern bekannt: 47 ♂
68 ♀

Schwangerschaftsdauer: Einzelkinder: 280 Tg.
Mehrlinge: 256 Tg.

5 hypotrope Neugeborene (eine Totgeburt und ein Kind mit multiplen Mißbildungen)

7 hypotrope Zwillinge (von 46 Kindern)

Entbindungsart:	Einzel	Zwillinge	Drillinge
Spontangeburt	30	19	2
Vakuum	3	5	5
Forceps	3	0	0
Sectio	7	4	0

III. ERGEBNISSE

1. Das Patientinnenkollektiv

In einer retrospektiven Untersuchung der Jahre 1971 bis Mitte 1977 wurden Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG oder Clomiphen (Dyneric^{R}) erfaßt, bei denen die Kontrollen und die Entbindung in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt wurden. Andere ebenfalls durch Ovulationsinduktion ermöglichte Schwangerschaften, die nicht dort kontrolliert wurden, sind nicht berücksichtigt worden.

Die Tabellen I_{1a+b} bis I_{10a+b} geben die vorliegenden Daten als Zusammenstellung wieder.

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Ostriol	HPL
I	sek.\menorrhoe	I.Clomiphen 100mg x 5die	24 J.	8	6	-	-
2	sek.\menorrhoe	I.Clomiphen 100mg x 5die	28 J.	10	3	-	-
	Oligomenorrhoe	2. keine	29 J.	-	-	-	-
3	sek.\menorrhoe	I.Clomiphen 100mg x 5 die	24 J.	9	-	-	-
	Oligomenorrhoe	2. keine	26 J.	-	-	-	-

Tabelle I_{1a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
1	stat.ab 36.SSW wegen Placentainsuff. und general. Ödemen	I. Sectio pathol. CTG BEL 36.SSW	♂	2610g	46cm	3/6/9	400g	7,19	
				etwas unreif Celestankur zur Lungenreifung					
2	Corpus luteum Insuffizienz	I. Vakuum Geburtsstillstand nach Erschöpfung 40.SSW	♂	3160g	48cm	9	460g		
		2. Spontangeburt 38.SSW	♀	3450g	50cm	9/10			
3	8.SSW generalisierte Ödeme 36.SSW Ödeme bd. Füße stat.ab 40.SSW zur Geburt (Ödeme bd. Beine, stärkere Gewichtszunahme in den letzten drei Monaten)	I. Sectio drohende kindl. Asphyxie, protr. Geburtsverlauf, Bradykardie, eingeschränkte Variationsbreite der kindl. HT 40.SSW	♂	4140g	55cm	9	770g		
		2. Resectio	♀	3790g	50cm	8/10			

Tabelle I_{1b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Ostriol	HPL
4	normale Zyklen	I. keine	20 J.	-	-	-	-
	normale Zyklen	2. keine	2I J.	-	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	3.Clomiphen 50mg x 5die	24 J.	9	5	3	-
5	Oligomenorrhoe	I. keine	25 J.	-	-	-	-
	Oligomenorrhoe	2. keine	26 J.	-	-	-	-
	Oligomenorrhoe	3. keine	27 J.	-	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	4.Clom.+HCG+Gestag 50xIO + 5000E + für IO Tage	34 J.	IO	-	-	-
6	Oligomenorrhoe	I.keine	34 J.	-	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	2.Clomiphen+HCG 250x5 +I0000Ex2	36 J.	IO	6	-	-
	sek.Amenorrhoe	3.Clomiphen 200mg x 5die	38 J.	3	-	-	-

Tabelle I_{2a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
4		I. Abort							
		2. Abort							
	36.SSW Beinödeme stat.ab 39.SSW zur Geburt (Bein- und Handödeme)	3. Spontan-geburt 40.SSW	♂	3010g	49cm	9/10	850g		
5		I. Abort							
		2. Abort							
		3. Spontangeb.	♂	2500g					
	stat.ab 42.SSW zur Geburt	4. Spontangeb. 42.SSW	♂	3240g	51cm	9	530g		
6		I. Abort							
	stat.ab 27.SSW abgestorb. Gravidität, Ausräumung	2. Abort							
	stat.ab 12.SSW Abortus imm.	3. Abort							

Tabelle I_{2b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
7	prim.Sterilität	I.Clomiphen 50mg x 5die	30 J.	6	6	-	-
8	normale Zyklen	I. keine	25 J.	-	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	2.Clomiphen 100mg x 5die	31 J.	12	9	3	3
9	Oligomenorrhoe	I. keine	23 J.	-	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	2.Clomiphen 100mg x 5die	25 J.	3	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	3.Clomiphen 100mg x 5die	29 J.	4	7	8	1

Tabelle I_{3a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
7	stat.ab 38.SSW zur Geburt (Parästhesien in den Händen)	I. Spontangeb. 39.SSW	♀	3220g	52cm	9/10	630g	7,36	7,40
8		I. Abort							
	32.SSW Ödeme 39.SSW Blutdruckanstieg, Ödeme stat.ab 40.SSW Ödeme, niedrige Östriolwerte, Terminüberschreit.	2. Spontangeb. 42.SSW	♂	3480g	51cm	8/10	580g	7,27	7,37
9		I. Abort							
	stat.7.-8.SSW Abort.imm. stat.20.-21.SSW Frühgeburtsbestr. stat.24.SSW spont.Blasensprung	2. Abort (Zwillinge)	♀ ♂	450g 480g	27cm 28cm	frischtot			
	stat.21.-37.SSW Frühgeburtsbestr. 21.-23.SSW Bettruhe, Valium 31.SSW Östriolabfall 21.-37.SSW Tokolyse 29.SSW Portioumschl. n. Shirodkar stat.ab 38.SSW zur Geburt	3. Sectio BEL 38.SSW	♂	3280g	50g	5/10	760g	7,28	7,34

Tabelle I_{3b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
I0	unregel.Zyklen	I. keine	28 J.	-	-	-	-
	unregel.Zyklen	2. keine	29 J.	-	-	-	-
	anovulat.Zyklen	3. Clomiphen	3I J.	6	2	-	-
II	normale Zyklen	I. keine	2I J.	-	-	-	-
	Oligomenorrhoe anovulat.Zyklen	2.Clomiphen I00mg x 5die	2I J.	5	I	-	-
	Oligomenorrhoe anovulat.Zyklen	3.Clomiphen 200mg x 5 die	23 J.	3	-	-	-
I2	prim.Steril.	I.Clomiphen I00mg x 5die	29 J.	8	8	6	I
I3	sek.Amenorrhoe	I.Clomiphen I00mg x 5die	27 J.	8	4	I	-

Tabelle I_{4a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
IO		I. Spontangeb. 40.SSW	♂	3350g	50cm	IO			
		2. Abort I5.SSW							
	ab 24.SSW Anämie stat.ab 4I.SSW zur Geburt	3. Spontangeb. 4I.SSW	♂	3I00g	5Icm	9	570g		
II		I. Abort							
	stat.I9.SSW Abort.imm.	2. Abort I9.SSW							
	stat.I7.-I8.SSW Abort.imm.	3. weiterer Verlauf unbekannt							
I2	stat.32.SSW niedrige Östriol-werte stat.ab 39.SSW zur Geburt	I. Forceps sek.Wehenschwäche Bradykardie der kindl. HT in der Austreibungsper. 39.SSW	♀	2980g	49cm	7/9	450g Nabelschnur fest um den Hals leicht unreifes Kind	7,20	7,24
I3	stat.9.-II.SSW Abort.imm. I6.-I7.SSW Lidödeme, geschwollene Hände 38.SSW Parästhesien in den Extrem. stat.ab 40.SSW zur Geburt	I. Spontangeb. vorzeitiger Blasensprung 40.SSW	♀	2920g	47cm	9/I0	500g	7,3I	7,38

Tabelle I_{4b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
I4	prim.Steril.	I.Clom. + HCG I00x5 + I0000Ex2	25 J.	2	-	-	-
	Oligomenorrhoe	2. keine	27 J.	-	-	-	-
I5	prim.Amenorrhoe	I.Clomiphen 250mg x 5die	24 J.	II	2	-	-
I6	sek.Amenorrhoe	I.Clomiphen I00mg x 5die	23 J.	I3	7	-	-
I7	anovulat.Zyklen	I.Clomiphen I00mg x 5die	24 J.	I	I	-	-
I8	sek.Amenorrhoe	I.Clomiphen 200mg x 5die	32 J.	5	4	I	-

Tabelle I_{5a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
I4	stat.ab I2.SSW	I. Abort I2.SSW							
	35.-39.SSW niedrige Östriolwerte, Placentainsuffizienz	2. Spontangeb. 40.SSW	♀	2810g	49cm	9/10	420g	7,31	7,37
I5	stat.ab 42.SSW zur Geburt	I. Spontangeb. 42.SSW	♂	3130g	49cm	10	570g		
I6	stat.ab 41.SSW zur Geburt	I. Vakuum Geburtsstillstand, Alteration der kindl. HT 41.SSW	♀	3400g	50cm	5/9/10	560g	7,14	7,24
I7	stat.ab 41.SSW grünes Fruchtwasser, pathol. Gewichtszunahme 19kg, Knöchel- und Handödeme	I. Sectio Geburtseinleitung mißlang 41.SSW	♂	3430g	50cm	8/9	630g		
				Übertragungszeichen, Rectusdiastase					
I8	36.SSW leichtes Ziehen linker Unterbauch, Fingerödeme stat.ab 40.SSW zur Geburt	I.Geburtseinung, leicht pathol. CTG 41.SSW	♀	3190g	52cm	8	750g		

Tabelle I_{5b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
I9	sek.Amenorrhoe NNR-Überfunktion	I.Clom.+Prednison I00mg x 5die	26 J.	I0	7	5	-
20	prim.Steril.	I. Clomiphen I00mg x 5die	24 J.	3	-	-	-
	Oligomenorrhoe	2. keine	24 J.	-	-	-	-
	Oligomenorrhoe	3. keine	25 J.	-	-	-	-
2I	Oligomenorrhoe	I. keine	3I J.	-	-	-	-
	Oligomenorrhoe	2. keine	33 J.	-	-	-	-
	sek.Amenorrhoe	3.Clomiphen I00mg x 5die	34 J.	II	8	4	I

Tabelle I_{6a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht Größe Apgar Placenta	pH_A	pH_V
I9	stat.ab 4I.SSW zur Geburt	I.Spontangeb. vorzeitiger Blasensprung 4I.SSW	♀	3460g 52cm 7/IO grünliches Fruchtwasser Zahn im Unterkiefer		
20	stat.ab 7.SSW	I. Abort 7.SSW				
		2. Abort				
	II.SSW Abort.imm. Gestagene, Tokolyse	3. Spontangeb. 4I.SSW	♀	3640g 5Icm IO Verwachsungen der Daumen mit den übrigen Fingern		
2I		I. Sectio abgestorbene Gravidität 40.SSW	♂	2800g 47cm Nabelschnur fest um den Hals		
		2. Abort I5.SSW				
	stat.I3.-I6.SSW Abort.imm. 22.SSW Knöchel- und Handödeme 34.SSW Knöchelödeme 39.-40.SSW prätibiale Ödeme stat.ab 4I.SSW prätibiale Ödeme, Proteinurie	3. Re-Sectio nach 2x Einleitungsversuch 4I.SSW	♂	2590g 49cm 5/IO 460g Waschfrauenhände		

Tabelle I_{6b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
22	sek.Amenorrhoe	I. Clomiphen 100mg x 5die	28 J.	24	II	II	-
23	sek.Amenorrhoe	I.Clomiphen 200mg x 5die	34 J.	12	6	7	2
	sek.Amenorrhoe +Galaktorrhoe	2. CB 154	36 J.	-	-	-	-
24	prim.Steril.	I.Clomiphen 100mg x 5die	39 J.	12	9	8	9
25	Oligomenorrhoe anovul.Zyklen	I.Clomiphen 100mg x 5die	33 J.	12	II	4	3

Tabelle I_{7a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
22	I2.-I3.SSW starkes Erbrechen 25.SSW niedrige Östriolwerte 34.SSW verkürzte Portio "wahrgenommes Ziehen" CTG o.B. stat.ab 39.SSW zur Geburt	I.Spontangeb. 40.SSW	♀	3270g	48cm	IO	650g		
23	3I.SSW prätibiale Ödeme stat.35.-36.SSW prätib. Ödeme stat.ab 4I.SSW zur Geburt	I.Einleitung milchig-trübes Fruchtwasser 4I.SSW	♀	3560g	52cm	7/9 Rh-Konstellation	660g		
		2. Spontangeb.	♀	3560g	52cm	9/IO			
24	ab.27.SSW leichte Knöchelöd. stat.36.-38.SSW prätib. Ödeme und niedrige Östriolwerte stat.ab 4I.SSW zur Geburt	I.Einleitung Forceps wegen Bradykardie und schwerer Decelerationen 42.SSW	♀	3760g	53cm	9/IO/IO	725g	7,28	7,37
25	stat.ab 42.SSW zur Geburt	I.Einleitung 42.SSW	♂	36IOg	53cm	IO/IO/IO	560g	7,36	7,42

Tabelle I_{7b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
26	prim.Steril.	I.Clomiphen IOOmg x 5die	3I J.	I9	II	9	IO
27	prim.Steril.	I.Clomiphen IOOmg x 5die	23 J.	8	9	I	-
	Oligomenorrhoe 2.	keine	25 J.	-	-	-	-
28	prim.Steril.	I.Clomiphen IOOmg x 5die	26 J.	6	9	I6	I6
29	prim.Steril.	I.Clomiphen IOOmg x 5die	28 J.	I3	8	8	5

Tabelle I_{8a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
26	stat.7.SSW Abort. imm. stat.I3.SSW Abort.imm. stat. 28.SSW Frühgeburtsbestr. 3I.SSW niedrige Östriolwerte stat.ab 42.SSW zur Geburt	I. Forceps wegen Geburtsstillstand 42.SSW	♂	3470g	53cm	I0/I0/I0	620g	7,25	7,34
27	I7.SSW V.a.Abortbestr. stat.ab 36.SSW Frühgeburtsbestrebungen	I. Forceps Geburtsstillstand, Bradykardie kindl. HT 38.SSW	♀	3I20g	50cm	5/I0	780g	7,20	7,25
				Rh-Konstellation					
	ab 32.SSW Tokolyse wegen Frühgeburtsbestrebungen stat.ab 36.SSW Frühgeburtsbestr.	2. noch schwanger 37.SSW							
28	stat.23.SSW Blut.(Ektopien) stat.30.-38.SSW nied.Ostriolw. stat.ab 39.SSW zur Geburt	I. Sectio schwere Decelerationen grünes flockiges Fruchtwasser 42.SSW	♂	2660g	45cm	2/7	460g	7,I8	
29	stat. 6.-8.SSW Abort. imm. stat.39.SSW zur Geburt	I. Sectio schwere Decelerationen im CTG zu Beginn der Geburt 39.SSW	♂	2990g	48cm	9/I0	II70g	7,2	7,28
			♀	25I0g	47cm	3/3/7		7,I7	7,2I
				Fruchtwasser des II. Zwillings war dickflüssig und grün					

Tabelle I_{8b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
I	sek.Amenorrhoe	I.-I0.Tg 2 Amp HMG (66E FSH, 55E LH) 9.+I0.Tg je I0000E HCG	28 J.	24	8	I2	-
II	prim.Amenorrhoe	I.-8.Tg 2 Amp HMG (62E FSH, 70E LH) 9.-I7.Tg 3 Amp HMG I6.+ I7.Tg I0000E HCG	27 J.	7	8	7	7
III	sek.Amenorrhoe	I.-9.Tg 2 Amp HMG (66E FSH, 65E LH) I0.-I7.Tg 3 Amp HMG I6.+ I7.Tg I5000E HCG	36 J.	I0	I0	8	5
IV	sek.Amenorrhoe	I.-4. Tg 2 Amp HMG (7IE FSH, 78E LH) 5.-II. Tg 4 Amp HMG I2.-I3.Tg 2 Amp HMG I2.+I3.Tg I0000E HCG	29 J.	8	I0	I6	I3

Tabelle I_{9a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
I	33.SSW Östriolabfall (Bettruhe) 37.-39.SSW Pruritus stat.ab 39.SSW zur Geburt	I.Spontangeb. 39.SSW	♂	2880g	48cm	IO/IO	500g	7,I7	7,27
II	stat. 32.-35.SSW EPH-Gestose stat. 36.-38.SSW präpathol. CTG stat.ab 39.SSW zur Geburt	I.Spontangeb. sek.Wehenschwäche Wehenmittel 39.SSW	♀	3050g	49cm	8/IO	450g	7,24	7,37
III	stat.ab 33.SSW Östriolabfall Placentainsuffizienz	I. Sectio Im CTG anhaltende Tachykardie, eingeschränkter Verlauf und gelegentlicher Decelerationen bei normalem Syntocintest 37.SSW	♂	2890g	47cm	9/IO	620g	7,26	7,3I
				In der 36.SSW Celestankur zur Lungenreifung					
IV	stat.ab 32.SSW wegen nied. Östriolwerte 36.+37.SSW Frühgeburtsbestrebungen	I.Blasensprengung Spontangeburt Wehen mit Tokolyse nicht beherrschbar 38.SSW	♂	2720g etwas unreif	49cm	8	460g		

Tabelle I_{9b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Diagnose	Therapie	Alter der Pat.	Verlaufskontrollen durch amb.Unters.	Ultraschall	Östriol	HPL
V	prim.Amenorrhoe	I.-IO.Tg 2 Amp HMG (64E FSH, 58E LH) II.Tg 3 Amp HMG I2.Tg 4 Amp HMG I3.Tg 3 Amp HMG (73E FSH, 38E LH) I4.-I8.Tg 4 Amp HMG (85E FSH, 49E LH) I7.+I8.Tg I0000E HCG	25 J.	8	6	6	-
VI	sek.Amenorrhoe	I.-IO.Tg 2 Amp HMG (66E FSH, 9IE LH) 8.-IO.Tg I0000E HCG	27 J.	II	7	3	-
VII	prim.Amenorrhoe	I.-4.Tg 2 Amp HMG (75E FSH, I06E LH) 5.-II.Tg 3 Amp HMG I2.-I3.Tg 4 Amp HMG (74E FSH, 74E LH) I4.Tg 2 Amp HMG I3.Tg I0000E HCG I4.Tg I5000E HCG	27 J.	2I	II	I5	I4

Tabelle I_{10a}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Pat.-Nr.	Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Kind: Geschlecht	Gewicht	Größe	Apgar	Placenta	pH_A	pH_V
V	6.SSW Abortus imminens stat.ab 39.SSW zur Geburt	I.Spontanbeg. 39.SSW	♂	3250g	51cm	9	560g		
VI	stat.ab 38.SSW zur Geburt	I.Sectio Decelerationen drohende Asphyxie 38.SSW	♂	3080g	49cm	9/10	480g	7,23	7,37
				Nabelschnur 2x straff um den Hals					
VII	stat. 28.-29.SSW niedrige HPL-Werte, Placentainsuff. stat.31.-35.SSW niedrige HPL-Werte stat.ab 40.SSW zur Geburt (suspektes CTG)	I. Forceps Geburtsstillstand, tiefe Decelerationen drohende Asphyxie 41.SSW	♀	2740g	47cm	9/10/10	440g	7,25	7,28

Tabelle I_{10b}: Tabellarische Zusammenstellung des Patientinnenkollektivs

Die in der Untersuchung erhobenen Daten sind im Folgenden in Form von Übersichtsabbildungen dargestellt.

Die 36 Frauen waren 59mal schwanger, davon waren 19 Spontanschwangerschaften ohne medikamentöse Ovulationsinduktion, 29 Graviditäten wurden durch eine Clomiphen-Therapie ermöglicht, in zwei Fällen wurde Clomiphen mit HCG kombiniert und in einem Fall trat die Schwangerschaft nach einer Behandlung mit Prednison und Clomiphen auf. Siebenmal wurde HMG-HCG zur Ovulationsinduktion verwendet und einmal erreichte man mit CB-154 eine Schwangerschaft.

Abb. 1 gibt die Anzahl der Graviditäten pro Patientin wieder.

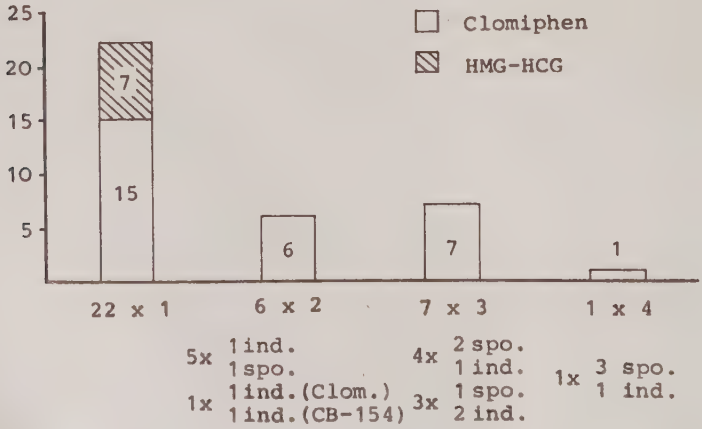

Abb. 1: Anzahl der Schwangerschaften pro Patientin

(Erklärung: ind.: Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion
spo.: keine Therapie
Clom.: Clomiphen)

In Abb. 2 sind die Gründe für die Durchführung einer Sterilitätsbehandlung der 36 Frauen dargestellt.

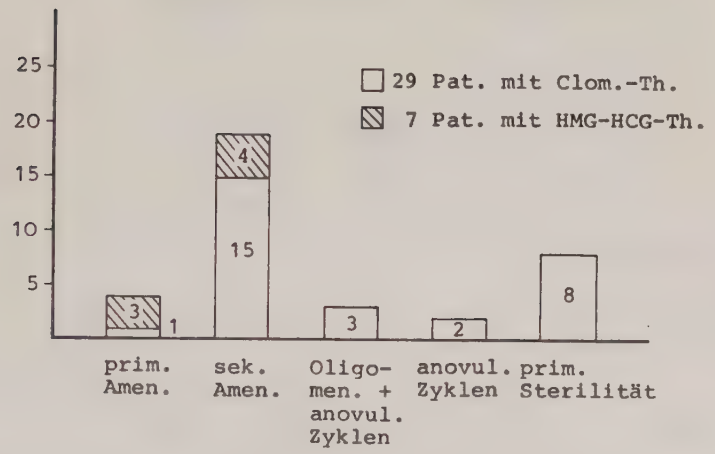

Abb. 2: Gründe für die Durchführung einer Sterilitätsbehandlung

Während von 40 induzierten Schwangerschaften 33 mit Erfolg ausgetragen wurden, wurden bei den 19 Spontanschwangerschaften nur 6 lebende Kinder geboren, in 11 Fällen ereignete sich ein Abort, eine Patientin ist noch schwanger und ein Kind wurde tot geboren. Bei den Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion ist einmal der Ausgang unbekannt und sechs endeten im Abort.

SPONTANSCHWANGERSCHAFTEN:

11 Aborte	1	6 leb.K.	1
		Totgeburt	noch schwanger

SCHWANGERSCHAFTEN NACH OVULATIONSINDUKTION:

Clomiphen:

6 Aborte	26 leb.K. (einmal Zwillinge)	1
		Ausgang unbekannt

HMG-HCG:

7 leb.K.

CB-154:

1
leb.K.

Der Abortrate von 19.3 % bei den Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie steht die sehr hohe Rate von 61 % bei Spontanschwangerschaften gegenüber. Bei den HMG-HCG-induzierten Graviditäten trat kein Abort auf, aber die geringe Anzahl erlaubt keine Wertung des Ergebnisses.

Die insgesamt 17 Aborte ereigneten sich bei einer kleinen Gruppe von 10 Patientinnen. Sie sind in Tabelle II dargestellt.

Pat.-Nr.	1. Schw.	2. Schw.	3. Schw.	4. Schw.
4	sp +	sp +	ind *	
5	sp +	sp +	sp *	ind *
6	sp +	ind +	ind +	
9	sp +	ind +	ind *	
10	sp *	sp +	ind *	
11	sp +	ind +	Verlauf unbekannt	
14	ind +	sp *		
20	ind +	sp +	sp *	
21	sp *	sp +	ind *	
8	sp +	ind *		

Tabelle II: Aborte im Patientinnenkollektiv
(sp. : Spontanschwangerschaften
ind.: Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion
* : Lebendgeburt
\+ : Abort)

In fünf Fällen traten die Aborte der induzierten Graviditäten bei gefährdeten Patientinnen auf. Bei Patientin Nr. 6, 9 und 11 endete bereits eine Spontanschwangerschaft vor der Induktionstherapie durch Abort und bei Patientin Nr. 20 endete die 2. Schwangerschaft, sie war ohne medikamentöse Therapie entstanden, ebenfalls durch Abort. Patientin Nr. 14 gebar, nach einem Abort bei induzierter Schwangerschaft, ein lebendes Kind nach Spontangravidität.

In Tabelle III ist das durchschnittliche Alter der Patientinnen am Ende der Gravidität - zum Zeitpunkt der Geburt oder des Abortes - zusammengestellt.

Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion	Spontanschwangerschaften
(38 Patientinnen ohne Pat.Nr.23 bei der 2.Grav. Pat.Nr. 2 bei der 3.Grav.)	(18 Frauen ohne Pat.Nr.27 bei der 2.Grav.)
28.5 J (21-39 J)	26.3 J (21-34 J)

Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion			Spontanschwangerschaften	
Durchschnittsalter der Frauen			Durchschnittsalter der Frauen	
bei der Geburt lebender Kinder		bei den Aborten	bei der Geburt lebender Kinder	bei den Aborten
Clomiphen	HMG-HCG	Clomiphen		
28.6 J (23-39 J)	28.4 J (25-36 J)	28.2 J (21-38 J)	27 J (25-29 J)	25.2 J 21-34 J)

Tabelle III: Alter der Patientinnen

2. Art und Häufigkeit der Schwangerschaftskontrollen

Sechs der Schwangerschaften, die nach einer Therapie mit Clomiphen (Dyneric^{R}) entstanden waren, endeten mit einem Abort. Der Schwangerschaftsverlauf und seine Überwachung sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Pat.Nr.	6	6	9
Zeitpunkt des Abortes	27.SSW	12.SSW	24.SSW (Zwillinge)
amb.Us.	10x	-	-
stat.Aufn.	zur Nachräumung	zur Nachräumung	7.- 8.SSW Abort.imm. 20.-21.SSW Frühgeburtsbestrebungen 24.SSW spont.Blasensp.
sonst.Maßn.	6x U'schall		

Pat.Nr.	11	14	20
SSW	19.SSW	12.SSW	7.SSW
amb.Us.	5x	2x	3x
stat.Aufn.	zur Nachräumung	zur Nachräumung	zur Nachräumung
sonst.Maßn.	1x U'schall		

Tabelle IV: Überwachung von 6 Schwangerschaften bis zum Abort

Im Folgenden soll die Überwachung der 32 Schwangerschaften dargestellt werden, die mit der Geburt eines lebenden Kindes endeten. Die Schwangerschaft, die nach der Therapie mit CB-154 entstanden war, ist nicht berücksichtigt.

Diese Schwangerschaften wurden unterschiedlich häufig mittels Ultraschallmessungen des biparietalen Kopfdurchmessers, der Östriolausscheidung im 24-Stunden-Urin der Schwangeren und durch HPL-Bestimmungen im Plasma durchgeführt. Bei einigen Patientinnen wurden zusätzlich die kindlichen Herztöne mittels CTG überwacht. Die Untersuchungen wurden im Rahmen ambulanter oder stationärer Aufenthalte durchgeführt. Die Häufigkeit der ambulanten Untersuchungen ist aus Abb. 3 zu ersehen.

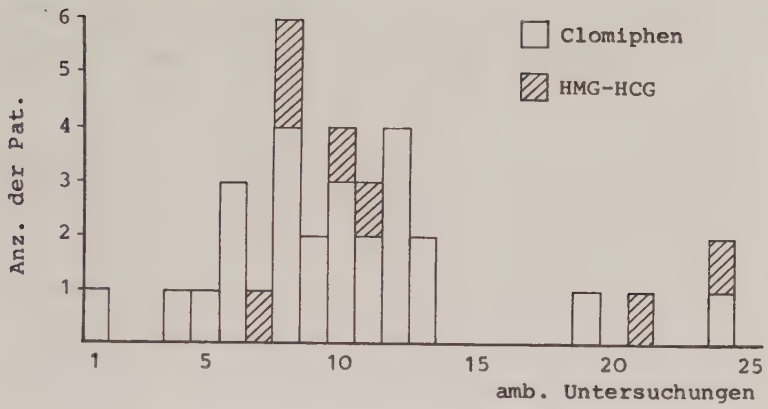

Abb. 3: Anzahl der ambulanten Untersuchungen pro Patientin

Durchschnittliche Anzahl der ambulanten Untersuchungen:

bei 32 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion: 10.8 (1 - 24)

bei 25 Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie: 10.3 (1 - 24)

bei 7 Schwangerschaften nach HMG-HCG-Therapie: 12.7 (7-24)

Von den 25 Clomiphen-Patientinnen waren 11 längere Zeit wegen Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft in stationärer Behandlung. Der Median der Aufenthaltsdauer (Summe der Tage von der stationären Aufnahme bis zum Entlassungstermin bzw. bis zur Geburt des Kindes) beträgt

17 Tage (10 - 110 Tage). Für die Aufenthaltsdauer von 5 Patientinnen mit HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften beträgt der Median 37 Tage (12 - 48 Tage). In diesem Fall wurde der Median als Durchschnittswert gewählt, da der arithmetische Mittelwert einen falschen Eindruck über die durchschnittliche Aufenthaltsdauer gemacht hätte. Die anderen 16 Patientinnen waren nur zur Entbindung stationär aufgenommen worden. Die durchschnittliche Dauer bis zur Entbindung betrug bei ihnen 1.8 Tage (1 - 5 Tage).

Die Häufigkeit der Ultraschall-, Östriol- und HPL-Messungen ist in Abb. 4 bis 6 zusammengefaßt. Es sind wiederum nur die Schwangerschaften berücksichtigt, die mit der Geburt eines lebenden Kindes endeten.

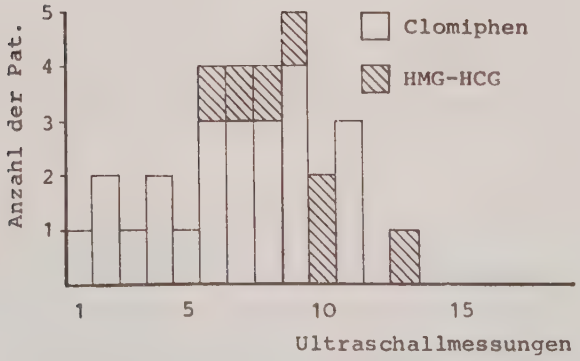

Abb. 4: Anzahl der Ultraschallmessungen pro Patientin

30 der 32 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion wurden mittels Ultraschall überwacht, nur von Patientin Nr. 3 und 5 liegen keine Meßwerte vor.

Durchschnittliche Anzahl der Ultraschallmessungen:

bei 30 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion:	7.2	(1-13)
bei 23 Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie:	6.7	(1-11)
bei 7 Schwangerschaften nach HMG-HCG-Therapie:	9.0	(6-13)

Nur bei 16 mit Clomiphen behandelten Patientinnen wurde im Verlauf der Schwangerschaft wenigstens einmal die Östriolausscheidung bestimmt. Alle mit HMG-HCG behandelten Patientinnen wurden durch Östriolmessungen überwacht. Häufigkeitsverteilung siehe Abb. 5.

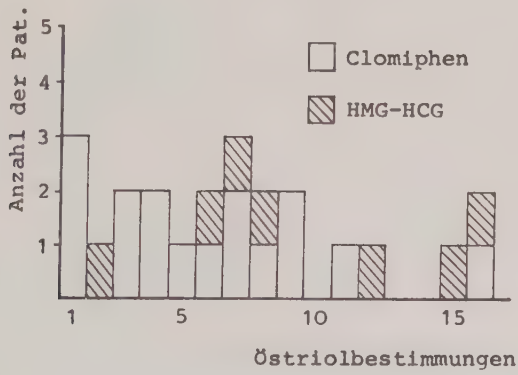

Abb. 5: Anzahl der Östriolbestimmungen pro Patientin

Durchschnittliche Anzahl der Östriolbestimmungen:

bei 23 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion: 7.0 (1-16)

bei 16 Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie: 5.9 (1-16)

bei 7 Schwangerschaften nach HMG-HCG-Therapie: 9.4 (2-16)

HPL-Bestimmungen wurden nur bei 14 Schwangerschaften zur Überwachung verwendet (9mal bei Clomiphen- und 5mal bei HMG-HCG-Therapie).

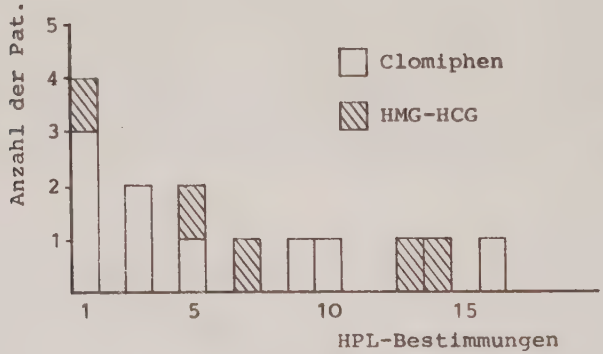

Abb. 6: Anzahl der HPL-Bestimmungen pro Patientin

Durchschnittliche HPL-Bestimmungen:

bei 14 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion: 6.4 (1-16)

bei 9 Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie: 5.4 (1-16)

bei 5 Schwangerschaften nach HMG-HCG-Therapie: 8.0 (1-14)

3. Verlauf der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})

Der Übersichtlichkeit wegen werden beide Patientinnengruppen getrennt dargestellt; die Schwangerschaften nach CB-154-Therapie ist nicht berücksichtigt.

Es wurden 29 Frauen, deren Sterilitätsursache aus Abb. 2 zu ersehen ist, mit Clomiphen behandelt. Am häufigsten wurde eine Ovulation mit einer Dosis von 500 mg (100 mg an 5 Tagen) erreicht. Die Patientinnen Nr. 6 und 14 benötigten noch zusätzlich 2mal 10 000 E HCG, bei Patientin Nr. 19, die unter einer Nebennierenrinden-Überfunktion litt, wurde eine Basistherapie mit Prednison gleichzeitig durchgeführt.

Bei den 29 Frauen wurden 32 Schwangerschaften mit Clomiphen ermöglicht; bei 26 je eine Gravidität und bei 3 Patientinnen zwei (Patientin Nr. 6, 9 und 11).

Von einer Schwangerschaft ist der weitere Verlauf nach einem Abortus imminens in der 17. SSW nicht bekannt (Pat.-Nr. 11). Sechs Graviditäten endeten mit Fruchttod in der 7., 19., 24., 27. und zwei in der 12. SSW; darunter war eine Zwillingsschwangerschaft. Bei den übrigen 25 Schwangerschaften wurden 26 lebende Kinder geboren.

a) Komplikationen während der Schwangerschaft

Zunächst sollen die Komplikationen, ohne die Aborte und ohne Berücksichtigung der Entbindung, dargestellt werden.

Nur bei 5 Frauen verlief die Schwangerschaft, soweit bekannt, ohne Komplikationen. Es waren die Patientinnen Nr. 5, 15, 16, 19 und 25. Bei drei Frauen traten leichtere Unregelmäßigkeiten auf. Patientin Nr. 2 hatte zu Beginn der Schwangerschaft eine Corpus-luteum-Insuffizienz, die durch Substitution ausgeglichen werden konnte, Patientin Nr. 7 klagte über geschwollene Finger und Parästhesien und Patientin Nr. 18 hatte ebenfalls Fingerödeme und bemerkte gelegentliches "Ziehen" im linken Unterbauch (ohne Nachweis von Wehen im CTG).

Bei den anderen 17 Patientinnen traten mehr oder weniger schwerwiegende Komplikationen auf, die in Tabelle V zusammengefaßt wurden.

Nur 20 % der Patientinnen hatten keine Komplikationen, bei 68 % waren zum Teil schwererwiegende und bei 12 % leichtere Störungen im Verlauf der Schwangerschaft aufgetreten.

Anzahl	Komplikationen	Pat.-Nr.
4x	Ödeme:	
	(Beinödeme,	3
	Bein- und Handödeme,	4
	Knöchel- und Handödeme,	17
	praetibiale Ödeme)	23
1x	generalisierte Ödeme und Placenta-insuffizienz (pathologisches CTG)	1
1x	praetibiale Ödeme, Blutdruck-anstieg und niedrige Östriol- und HPL-Werte	8
1x	Knöchel-, Hand- und praetibiale Ödeme, Proteinurie, Abortus imminens	21
1x	Knöchel- und praetibiale Ödeme und niedrige Östriolwerte	24
1x	Lid- und Handödeme und Abortus imminens	13
1x	Frühgeburtsbestrebungen	27
2x	Frühgeburtsbestrebungen und niedrige Östriolwerte	9, 22
1x	Abortus imminens, Frühgeburtsbe-strebungen und niedrige Östriolwerte	26
1x	Abortus imminens	29
1x	Anämie	10
1x	niedrige Östriolwerte	12
1x	niedrige Östriol- und HPL-Werte	28

Tabelle V: Komplikationen während der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen

b) Komplikationen und Art der Entbindung

Nicht nur der Schwangerschaftsverlauf war komplikationsreich, auch die Entbindungen verliefen in den wenigsten Fällen normal. Die Entbindungsart bei den 25 Schwangerschaften ist in Tabelle VI zusammengestellt.

Anzahl	Entbindungsart	Pat.-Nr.
8x	Spontan	4, 5, 7, 8, 10, 13, 15, 22
8x	Sectio	1, 3, 9, 17, 21, 28, 29 (Zwillinge)
4x	Forceps	12, 26, 24, 27
3x	Geburtseinleitung	18, 23, 25
2x	Vakuum	2, 16
1x	Spontan (grünliches Fruchtwasser bei vorzeitigem Blasensprung)	19

Tabelle VI: Art der Entbindung der 26 Kinder aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen

Dabei war in 9 Fällen ein pathologischer CTG-Verlauf Anlaß zur Geburtseinleitung, viermal wurde deshalb eine Sectio (Nr. 1, 3, 28, 29), viermal eine Zangengeburt (Nr. 12, 16, 27, 24) und einmal eine Einleitung durch Wehenmittel (Nr. 18) durchgeführt. In zwei Fällen wurden die Maßnahmen durch Veränderung des Fruchtwassers notwendig, bei Pat.-Nr. 23 wurde wegen einer milchig-trüben Verfärbung bei Rh-Konstellation

die Geburt eingeleitet und bei Patientin Nr. 17 wurde wegen grünlichem Fruchtwasser nach mißlungenem Einleitungsversuch mittels Wehenmittel eine Sectio durchgeführt. Wegen Beckenendlage wurde das Kind von Pat.-Nr. 9 durch Sectio entbunden und bei zwei weiteren Kindern mußte die Geburt nach Stillstand durch Vakuumextraktion (Nr. 2) bzw. durch Forceps (Nr. 26) beendet werden. Bei Patientin Nr. 25 wurde in der 42. SSW mittels Wehenmittel die Geburt eingeleitet; außerdem wurde bei Pat.-Nr. 21 eine Resectio nach mißlungenem Einleitungsversuch notwendig. Bei der einzigen Spontangeburt in dieser Zusammenstellung wurde grünliches Fruchtwasser festgestellt (Pat.-Nr. 19).

Um einen Überblick über den Zustand der Kinder nach der Geburt zu ermöglichen, wurden die Apgarzahlen nach einer Minute zusammengestellt. Lag keine Spontangeburt vor, so wurde die Entbindungsart der Apgarzahl zugeordnet.

Apgar-zahl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Häufigkeit:	-	1	2	-	4	-	3	3	9	4
Spontan:								Sp	5xSp	2xSp
Sectio:		S	2xS		2xS			S	2xS	
Forceps:					F		F		F	F
Vakuum:					V				V	
Einleitung:							E	E		E

Tabelle VII: Apgarindex der Neugeborenen mit Zuordnung zur Art der Entbindung

Bei vier Kindern wurde eine Acidose im arteriellen Blut (pH_A < 7.20) festgestellt, bei Nr. 1, 16, 28 und bei einem Zwilling von Pat.-Nr. 29. Die Acidose war mit einem Apgarwert von 3, 5, 2 und 3 verbunden. In drei Fällen waren die Kinder durch Sectio geboren worden, und nur bei Patientin Nr. 16, die auch in diesem Zusammenhang den besten Apgarwert von 5 aufweist, wurde die Entbindung mittels Vakuumextraktion beendet.

c) Ultraschall-, Östriol- und HPL-Meßwerte

23 Schwangerschaften, bei denen lebende Kinder geboren wurden, waren mit durchschnittlich 6.7 (1 - 11) Ultraschallmessungen kontrolliert worden. Von den 153 Einzelwerten entfielen 13 Messungen auf die Feststellung der Größe der Eiblase und 8 Werte auf das Wachstum der Zwillinge der Patientin Nr. 29. Insgesamt wurden 132 Einzelwerte von 22 Schwangerschaften in die Normalentwicklungskurve des biparietalen Kopfdurchmessers, wie sie in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen verwendet wird, eingezeichnet (Abb. 7). Die Werte für die Zwillingsschwangerschaft wird bei den Einzelfalldarstellungen besprochen.

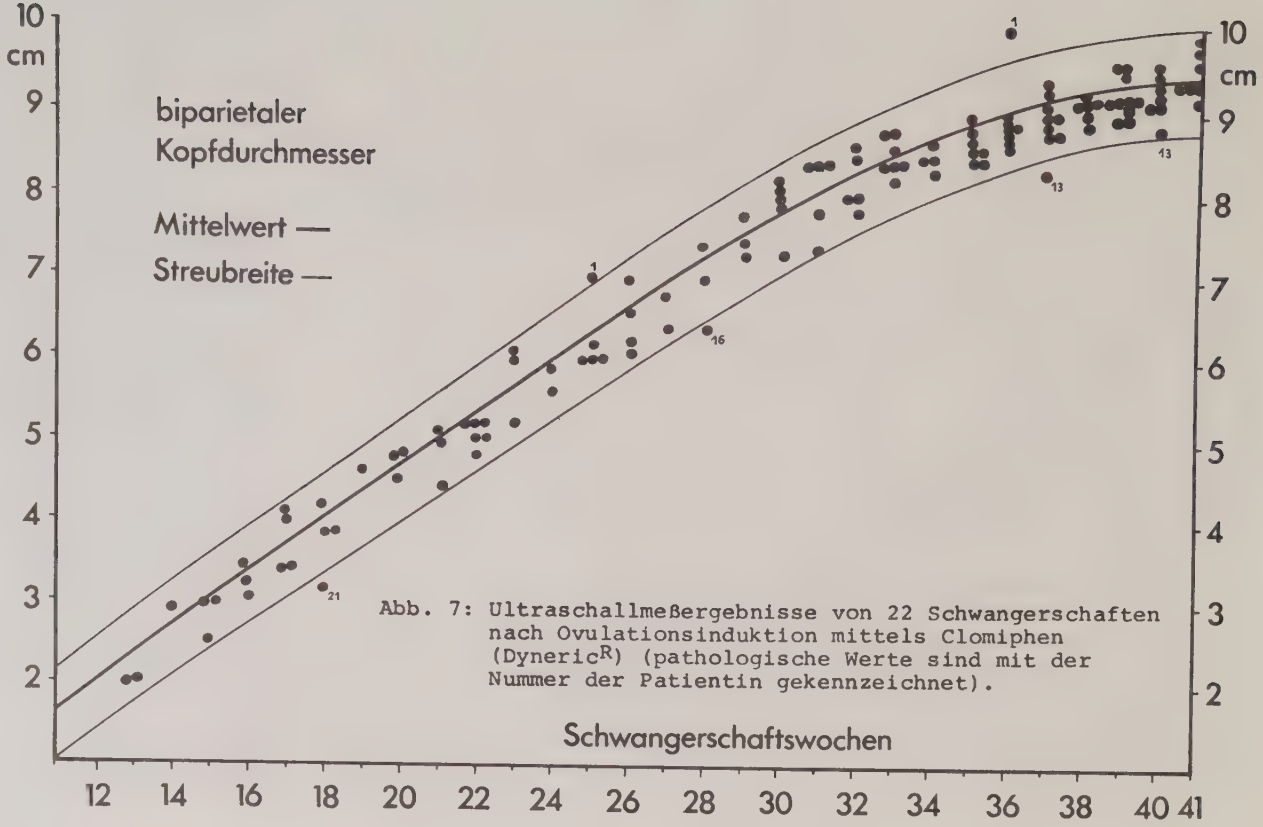

Abb. 7: Ultraschallmeßergebnisse von 22 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mittels Clomiphen (Dyneric^{R}) (pathologische Werte sind mit der Nummer der Patientin gekennzeichnet).

Alle aus der Norm fallenden Werte sind mit der Nummer der betreffenden Patientin gekennzeichnet. Die Entwicklung der Kinder von Patientin Nr. 13 und 21 wird in der Einzelfallbesprechung dargestellt. Da die Kinder von Patientin Nr. 1 und 16 bei der Geburt normalgewichtig und normalgroß waren und keine weiteren pathologischen Ultraschallmeßwerte vorliegen, wird ihre intrauterine Entwicklung nicht einzeln dargestellt.

Von den vorliegenden 95 Östriolwerten wurden 88 Werte in eine Normalkurve (Abb. 8) eingezeichnet, sieben Werte von Patientin Nr. 29 werden getrennt dargestellt. Von fünf Patientinnen (Nr. 4, 12, 19, 23, 25) wurden die Östriolausscheidungen im Schwangerschaftsverlauf als Kurve in die Übersichtdarstellung eingezeichnet. Bei drei Schwangerschaften liegen nur je ein Wert vor (Nr. 13, 18 und 27), von den anderen sieben Graviditäten (Nr. 8, 9, 21, 22, 26 und 28) sind die Werte ebenfalls in die Normalkurve eingezeichnet, der Entwicklungsverlauf wird jedoch in der Einzelfallbesprechung dargestellt, um die Übersichtlichkeit der Abbildung zu erhalten.

Nur bei 9 Schwangerschaften wurden HPL-Bestimmungen durchgeführt, in drei Fällen allerdings nur einmal. Die Werte sind mit der Patientinnennummer gekennzeichnet. Bei Patientin Nr. 8 wurden erst ab der 41. SSW insgesamt drei Messungen durchgeführt, bei drei weiteren Frauen kann die Entwicklung aus Abb. 9 entnommen werden.

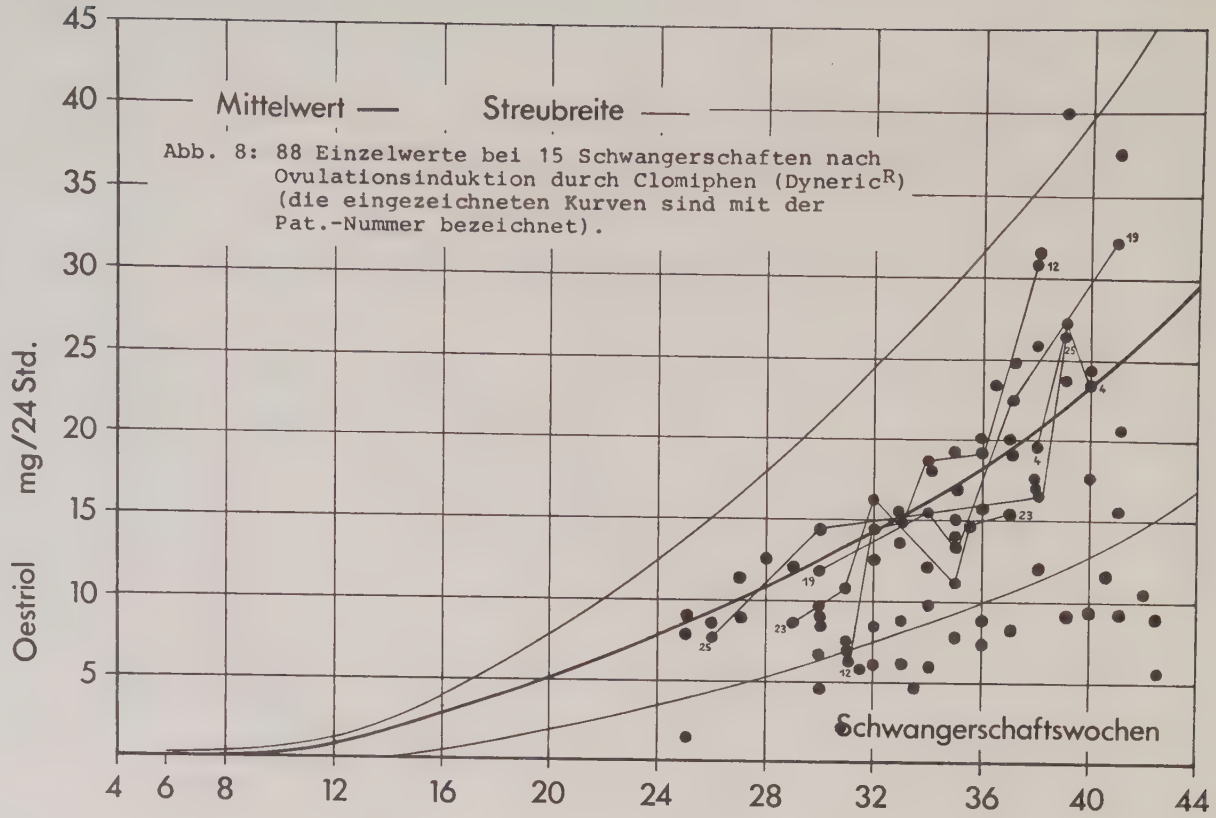

Abb. 8: 88 Einzelwerte bei 15 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion durch Clomiphen (Dyneric^{R}) (die eingezeichneten Kurven sind mit der Pat.-Nummer bezeichnet).

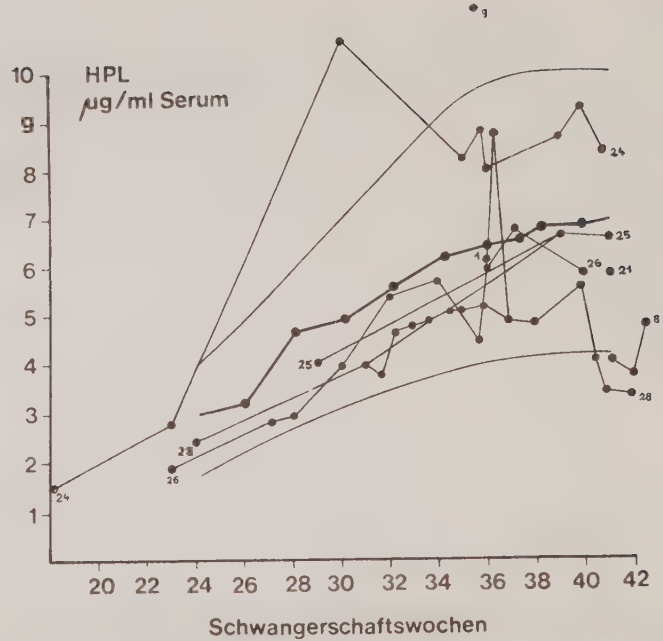

Abb. 9: 44 HPL-Werte von 8 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen, die Kurven sind mit der Pat.-Nummer bezeichnet.

4. Ergebnisse der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})

Bei 25 Schwangerschaften wurden 26 Kinder lebend geboren. Die Durchschnittswerte sind in der nachstehenden Tabelle VIII zusammengefaßt. Es wurden, soweit möglich, die nach Geschlecht getrennten Durchschnittswerte für Einzelkinder und für Einzelkinder plus Zwillinge, sowie jeweils die Werte für die Einzelkinder (♂+ ♀) und für alle Kinder (E + Z (♂+ ♀)) berechnet.

	Einzelkinder		Einzelkinder + Zwillinge	
Geschlecht und Anzahl der Kinder	14 ♂	10 ♀	15 ♂	11 ♀
Durchschnittswerte:				
Alter der Mütter	28.6 J (23-39 J)		28.6 J (23-39 J)	
Schwangerschaftsdauer (in Tagen)	284.4 (252-299)	280 (267-291)	283.4 (252-299)	279.1 (267-291)
	282.5 (252-299)		282.0 (252-299)	
Gewicht (in Gramm)	3207.8 (2610-4140)	3288 (2920-3760)	3193.3 (2610-4140)	3217.2 (2510-3760)
	3241.2 (2610-4140)		3203.4 (2510-4140)	

	Einzelkinder		Einzelkinder + Zwillinge	
	14 ♂	10 ♀	15 ♂	11 ♀
Größe (in cm)	50 (46-55)	50.5 (47-53)	49.8 (46-55)	50.1 (47-53)
	50.2 (46-55)		50.0 (46-55)	
Placentagewicht (in Gramm)	587.1 (400-850)	632.5 (450-780)		
	606 (400-850)		627.8 (400-1150)	

Tabelle VIII: Anzahl und Geschlecht der Kinder aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen, sowie Mittelwerte von Gewicht und Größe der Neugeborenen, durchschnittliche Schwangerschaftsdauer, Placentagröße und Alter der Mütter bei der Geburt

Um das Gewicht und die Größe der einzelnen Kinder mit der Norm vergleichen zu können, wurden die Einzelwerte in die von Nickl, R. 1972 (52) und von Lubchenco L.O. u. Mitarb. 1963 (41) und 1966 (40) aufgestellten Percentilenkurven eingezeichnet. Dabei wird das Gewicht und die Größe in Abhängigkeit von Gestationsalter dargestellt und so für das Gewicht die Aussage ermöglicht, ob hypo-, hyper- oder normotrophe Neugeborene vorliegen. Ein Vergleich mit der Größenentwicklungskurve läßt die Aussage zu, ob die Kinder die Normalgröße erreicht haben. Die Werte der 24 Kinder sind in Abb. 10 bis 13 eingezeichnet.

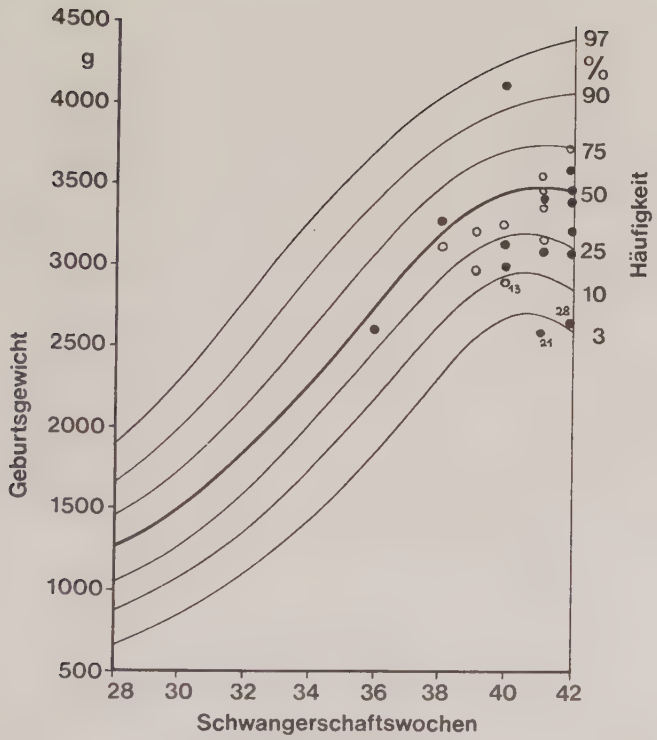

Abb. 10: Geburtsgewicht von 24 Neugeborenen, deren Mütter mit Clomiphen behandelt wurden.
Percentilenkurve nach Nickl, R. (52).
Zeichenerklärung: o weiblich, ● männlich

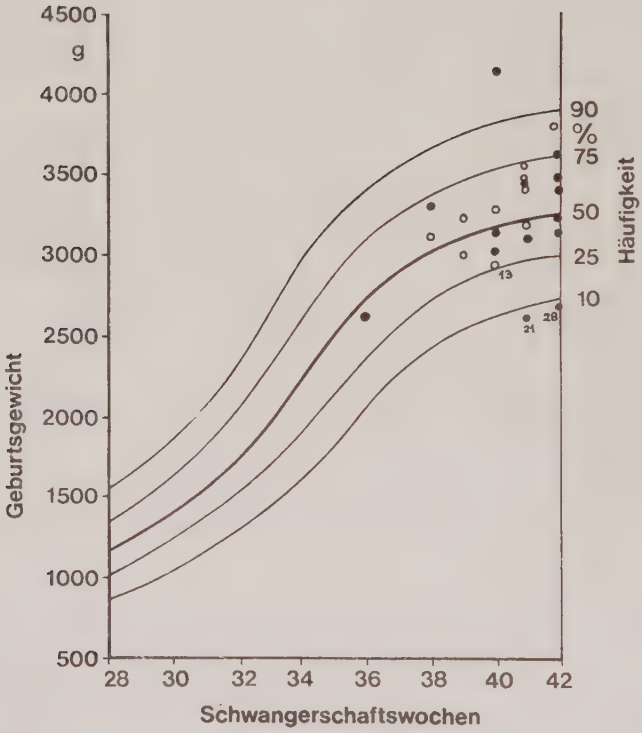

Abb. 11: Geburtsgewicht von 24 Neugeborenen, deren Mütter mit Clomiphen zur Ovulationsinduktion behandelt wurden.
Percentilenkurve nach Lubchenco, L.O. u. Mitarb. (41).
Zeichenerklärung: o weiblich, ● männlich

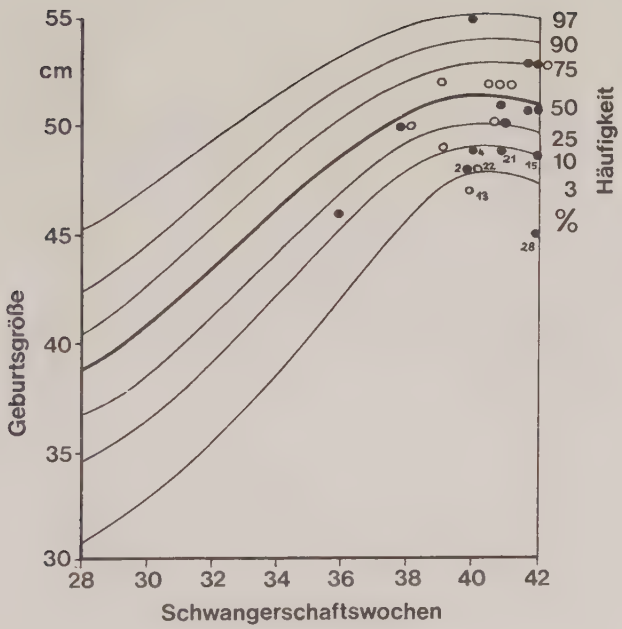

Abb. 12: Geburtsgröße von 24 Neugeborenen, deren Mütter mit Clomiphen zur Ovulationsinduktion behandelt wurden.
Percentilenkurve nach Nickl, R. (52).
Zeichenerklärung: o weiblich, ● männlich

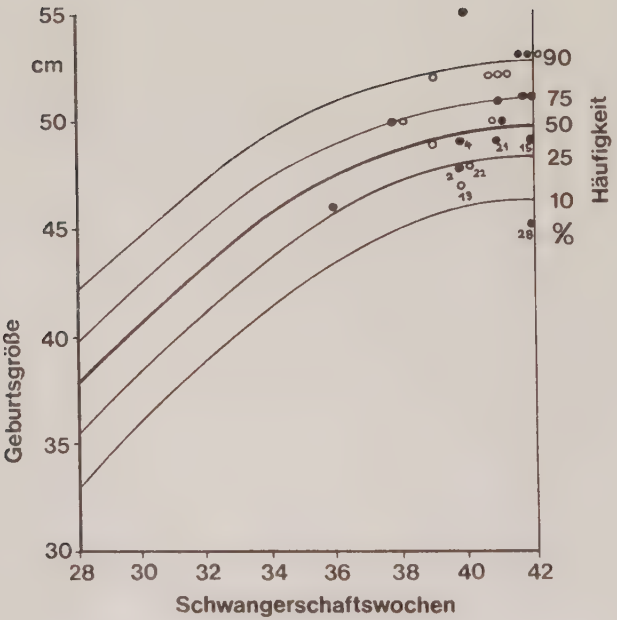

Abb. 13: Geburtsgröße von 24 Neugeborenen, deren Mütter zur Ovulationsinduktion mit Clomiphen behandelt wurden.
Percentilenkurve nach Lubchenco, L.O. u. Mitarb. (40).
Zeichenerklärung: o weiblich, • männlich

Ein Vergleich der Kurven der beiden Autorinnen zeigt erhebliche Unterschiede. Die Percentilen von Nickl R. (52) liegen höher als die von Lubchenco L.O. u. Mitarb. (40,41); die deutschen Kinder sind also größer und schwerer. Deshalb wird im Weiteren nur das Ergebnis aus dem Größen- und Gewichtsvergleich der Neugeborenen unseres Untersuchungskollektivs mit den Percentilenkurven nach Nickl R. (52) verwendet. Eine Wertung nach den amerikanischen Kurven gäbe ein falsches Bild.

Die Kinder von Patientin Nr. 13, 21 und 28 sind hypotroph, ihr Gewicht liegt unter der 10. Percentile. Die Entwicklung der Feten wird bei den Einzelfällen näher beleuchtet.

7 Neugeborene sind im Vergleich mit dem Normalkollektiv zu klein, es handelt sich um die Kinder von den Patientinnen Nummer 2, 4, 13, 15, 21, 22 und 28. Die Entwicklung dieser Kinder, mit Ausnahme von Nummer 2, 4 und 15, werden ebenfalls einzeln besprochen. Die drei Schwangerschaften, die nicht einzeln dargestellt werden, verliefen ohne größere Komplikationen. Nur bei Patientin Nr. 4 wurde Östriol bestimmt, die Werte liegen im mittleren Normbereich (siehe Abb. 8), ebenso sind alle Ultraschallwerte der Feten normal. HPL wurde in keinem der drei Fälle bestimmt.

Aus der Norm fällt auch das hypertrophe, zu große Neugeborene von Patientin Nr. 3. Es liegen für diese Schwangerschaft allerdings außer der regelmäßigen ambulanten Be-

treuung keine weiteren Kontrolluntersuchungen vor. Im Verlauf fielen idiopathische Ödeme und eine stärkere Gewichtszunahme auf, das Kind mußte wegen drohender Asphyxie durch Sectio entbunden werden. Das zweite Kind aus einer Spontangravidität war ebenfalls überdurchschnittlich schwer, eine Ursache für das höhere Gewicht wurde nicht geklärt.

Die Placentengewichte wurden in eine Percentilenkurve eingezeichnet (Abb. 14), die Römer, V.M. und A. Siegle (59) nach einem Kollektiv von 1807 Geburten des Jahres 1976 der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aufgestellt haben. Für die Kurve wurden 1804 Placentengewichte von Einlings- und Zwillingsschwangerschaften mit einer durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer von 39.6 Wochen (277.2 Tg.) berücksichtigt.

Das Gewicht der Placenta von Patientin Nr. 1, 2, 12, 21 und 28 liegt auf bzw. unter der 10. Percentile. Bei Patientin Nr. 21 und 28 handelt es sich um die Frauen, die hypotrophe Kinder zur Welt brachten. Die Placenta von Patientin Nr. 1 wog nur 400 g, die Frau wurde bereits in der 36. SSW wegen einer Placentainsuffizienz, die sich noch nicht in einer Hypotrophie des Kindes manifestiert hatte, durch Sectio entbunden. Das Gewicht der Kinder von Patientin Nr. 2 und 12 liegt unter der 25. Percentile, bei Patientin Nr. 12 war ein niedriger Östriolwert in der 31. SSW festgestellt worden, danach wurde ein regelrechter Anstieg gemessen (siehe Abb. 8). Die Placenta des dritten hypotrophen Neugeborenen (Nr. 13) liegt unter der

25. Percentile. Nicht zu klären ist die Ursache für das große Gewicht der Placenten von Patientin Nr. 3, 4 und 27.

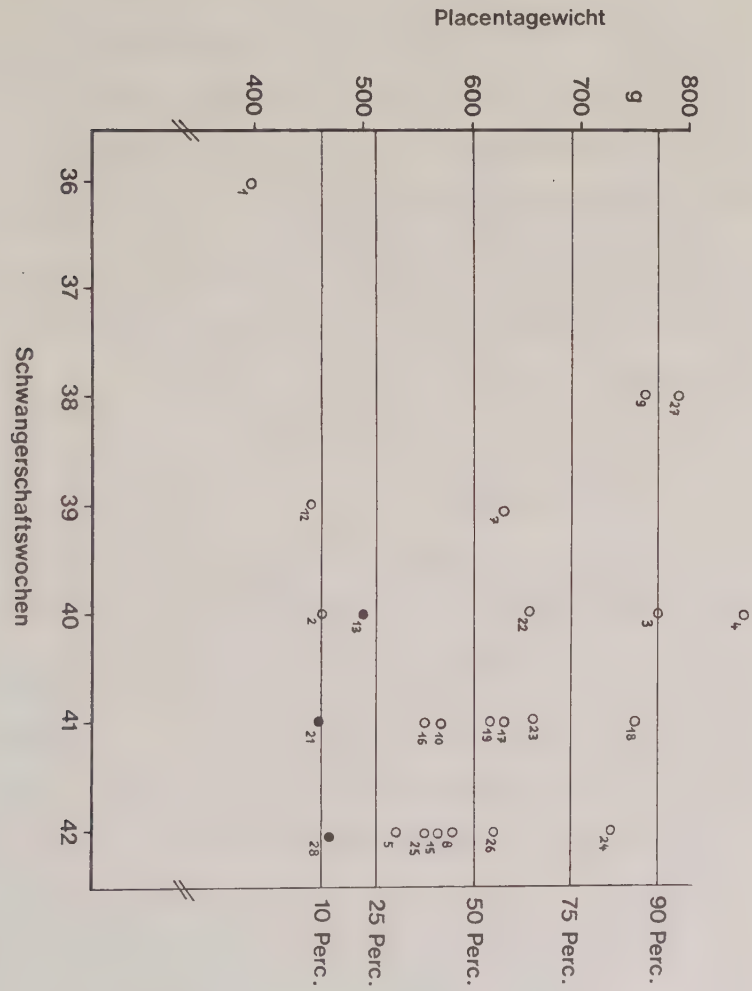

Abb. 14: Gewicht der Placenten von 24 Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen. Percentilenkurve nach Römer, V.M. u. Mitarb. (59).
Zeichenerklärung: ● hypotrophe Neugeborene
o normalgewichtige Kinder

5. Einzelne Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen (Dyneric^{R})

10 Schwangerschaftverläufe sollen einzeln dargestellt werden, darunter die Entwicklung der hypotrophen Neugeborenen, der Zwillinge und des Abortes der Patientin Nr. 6, deren Schwangerschaftsüberwachung bis zur 27. SSW auch mittels Ultraschall durchgeführt wurde. Bei den anderen 7 Schwangerschaften wurden pathologische oder grenzwertige Östriolwerte im Verlauf der Schwangerschaft festgestellt, es handelt sich dabei um die 7 Entwicklungen, die in Abb. 8 nicht eingetragen sind.

a) Patientin Nr. 8

In der 32. SSW wurden bei der Patientin zum ersten Mal Ödeme festgestellt, in der 39. SSW entwickelte sich zusätzlich ein Hypertonus. Die fallenden Östriolwerte in der 41. bis 42. SSW und die niedrigen HPL-Werte drücken die durch die EPH-Gestose verursachte placentare Störung aus. Die Placentainsuffizienz bewirkte, vermutlich weil sie noch nicht lange bestand, keine Minderentwicklung des Kindes.

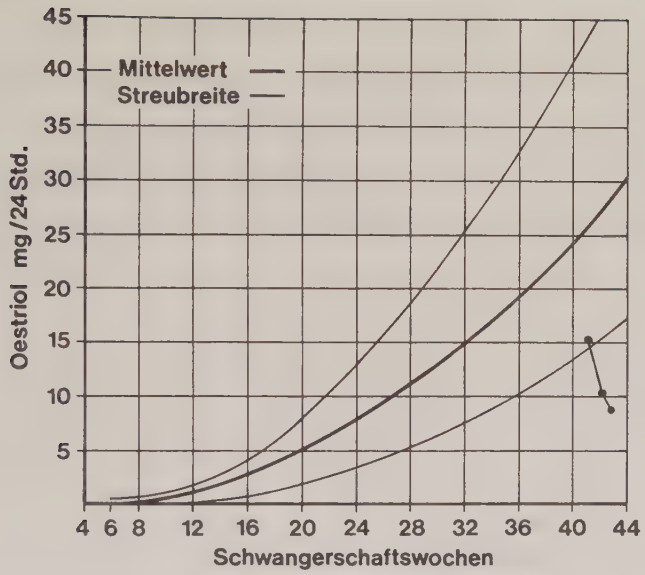

Abb. 15: Östriolwerte von Patientin Nr. 8

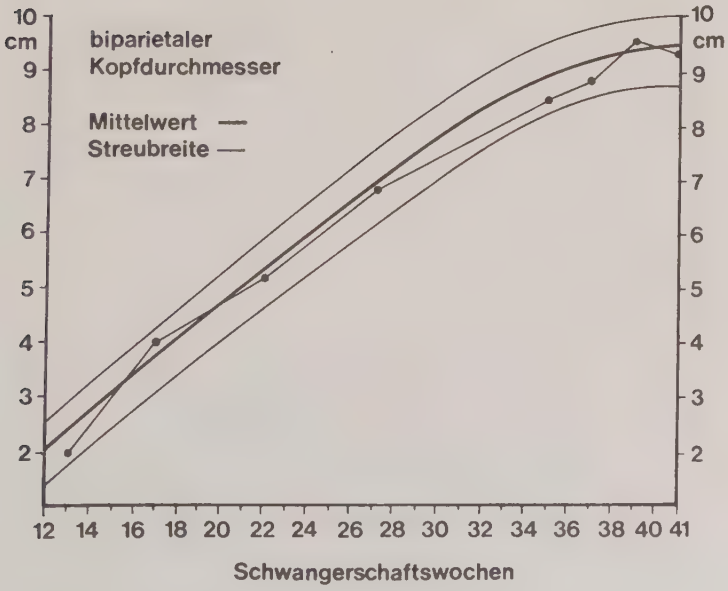

Abb. 16: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 8

Schwanger-schafts-dauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
299 Tg.	♂	3480 g <50.Per.	51 cm <50.Per.	spontan	7.27	7.37

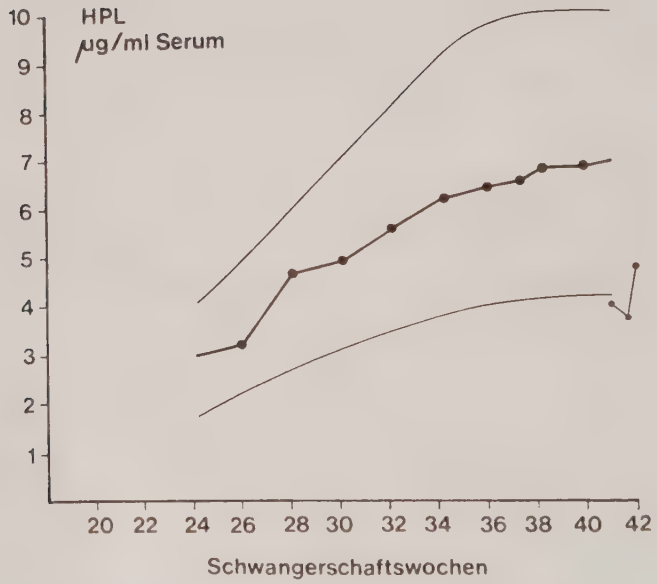

Abb. 17: HPL-Werte von Patientin Nr. 8

b) Patientin Nr. 9

Bei der Patientin handelt es sich um die Frau, die insgesamt 110 Tage in stationärer Behandlung wegen Frühgeburtsbestrebungen war (21. SSW bis 37. SSW). In der 29. SSW wurde eine Portioumschlingung nach Shirodkar durchgeführt, außerdem wurde in der 30. SSW eine Tokolyse notwendig. In dieser Zeit kam es auch zu einem Östriolabfall. Die Ultraschallmessungen zeigten eine normale Entwicklung. In der 38. SSW wurde die Patientin von einem normalgewichtigen Kind mittels Sectio wegen Beckenendlage entbunden.

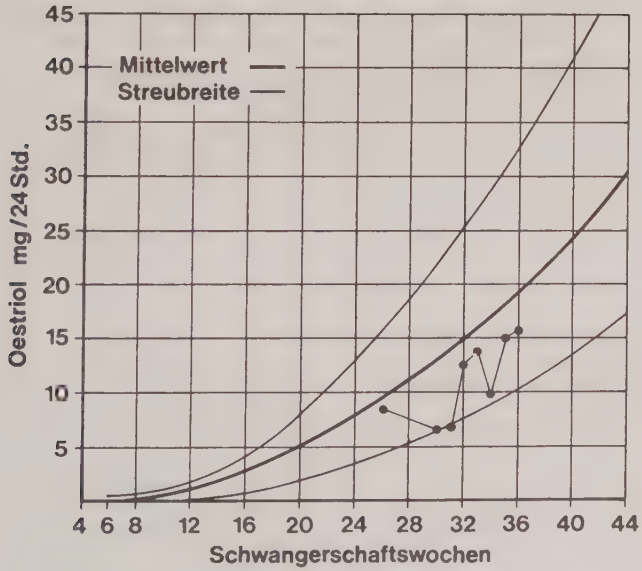

Abb. 18: Östriolwerte von Patientin Nr. 9

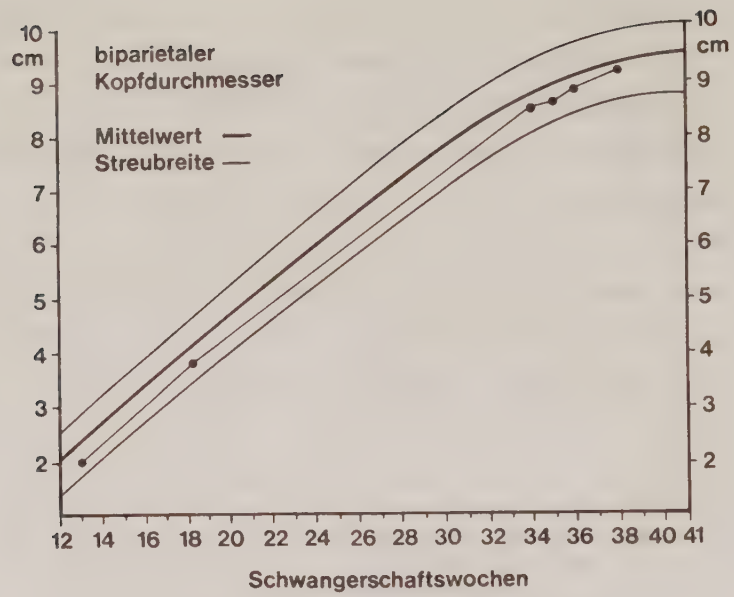

Abb. 19: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 9

Schwanger-schafts-dauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
263 Tg.	♂	3280 g <75.Per.	50 cm <50.Per.	Sectio	7.28	7.34

c) Patientin Nr. 13

In der 9. bis 11. SSW war die Patientin wegen eines Abortus imminens in stationärer Behandlung. Es wurde nur ein Östriolwert in der 37. SSW bestimmt, dieser lag im Normbereich. Die Ultraschallmessungen zeigten eine fetale Mangelentwicklung. Das Mädchen war mit 2920 g und 47 cm zu leicht und zu klein, das Gewicht der Placenta lag zwar mit 500 g unter dem Durchschnitt der Tübinger Geburten von 613.5 g (59), jedoch noch innerhalb des Normbereichs.

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
279 Tg.	♀	2920 g <10.Per.	47 cm <3.Per.	spontan	7.31	7.38

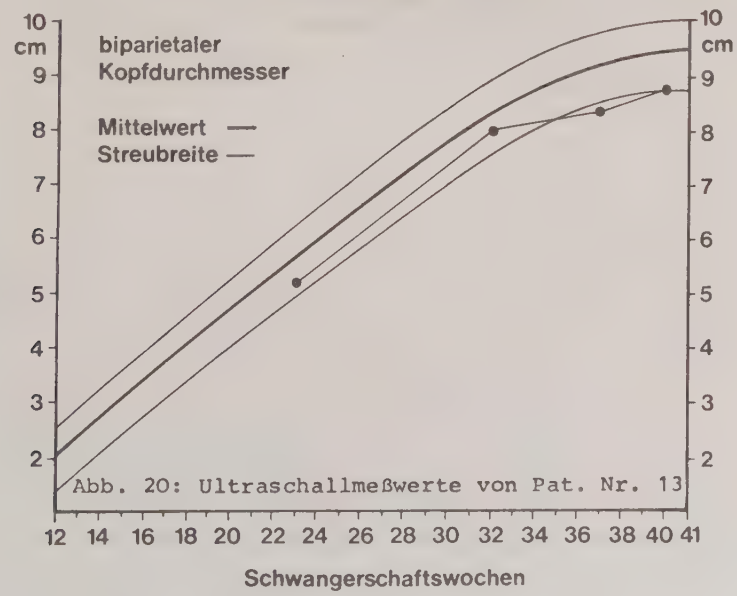

Abb. 20: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 13

d) Patientin Nr. 21

Die Schwangerschaft von Patientin Nr. 21 wurde zusätzlich mittels Östriolbestimmungen überwacht. Obwohl das Gewicht des Kindes in der Nickl-Kurve (52) unter der 3. Percentile liegt und als hypotrophes Neugeborenes bezeichnet werden muß, gibt der Verlauf der Östriolwerte und die Ultraschallmessungen keinen Hinweis auf eine Mangelentwicklung. Ab der 22. SSW waren bei der Patientin Knöchel- und Handödeme aufgefallen, in der 34. SSW bekam sie zusätzlich prätibiale Ödeme, zu denen in der 41. SSW noch eine Proteinurie kam.

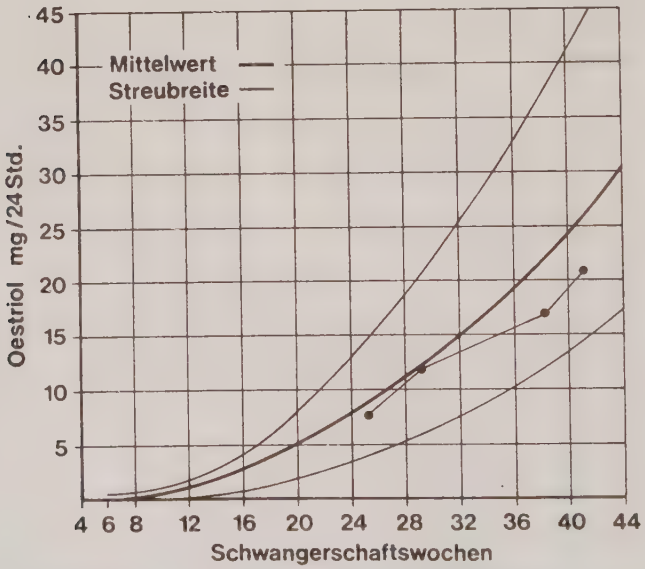

Abb. 21: Östriolwerte von Patientin Nr. 21

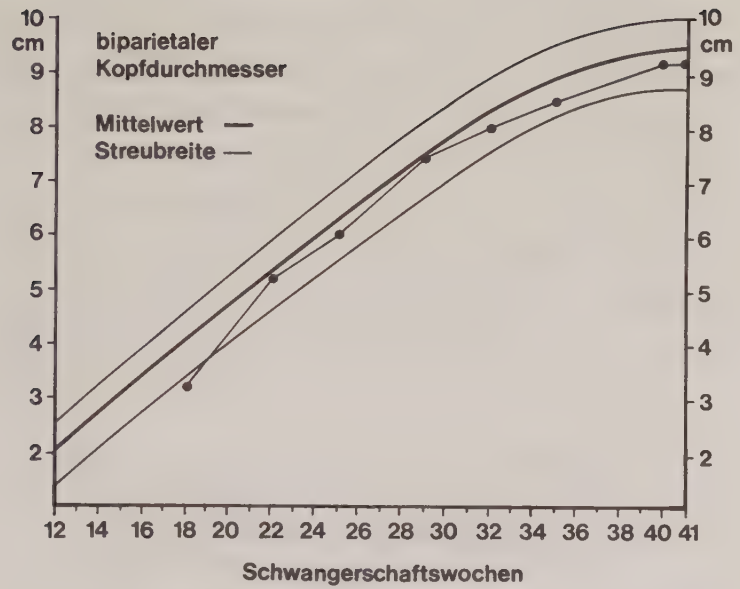

Abb. 22: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 21

Schwanger-schafts-dauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
287 Tg.	♂	2590 g <3.Per.	49 cm <10.Per.	Sectio	-	-

e) Patientin Nr. 22

Der erste gemessene Östriolwert in der 25. SSW lag bei Patientin Nr. 22 subnormal, danach kam es zu einem regelrechten Anstieg der Werte. Bei der Ultraschallmessung zeichnete sich eine Wachstumsverlangsamung des Kopfdurchmessers ab der 32. SSW ab. Ab der 34. SSW bestand Frühgeburtsgefahr; obwohl die Portio verkürzt war und die Patientin subjektiv "Ziehen" wahrnahm, lehnte sie eine stationäre Behandlung ab. In der 40. SSW wurde sie von einem normalgewichtigen, zu kleinen Mädchen entbunden.

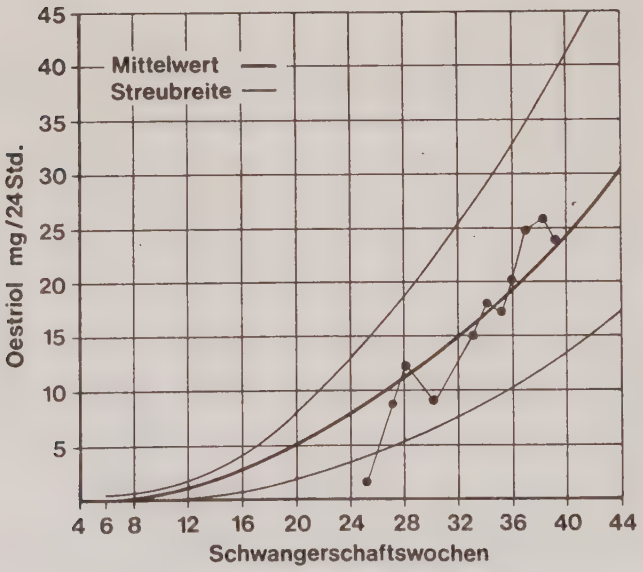

Abb. 23: Östriolwerte von Patientin Nr. 22

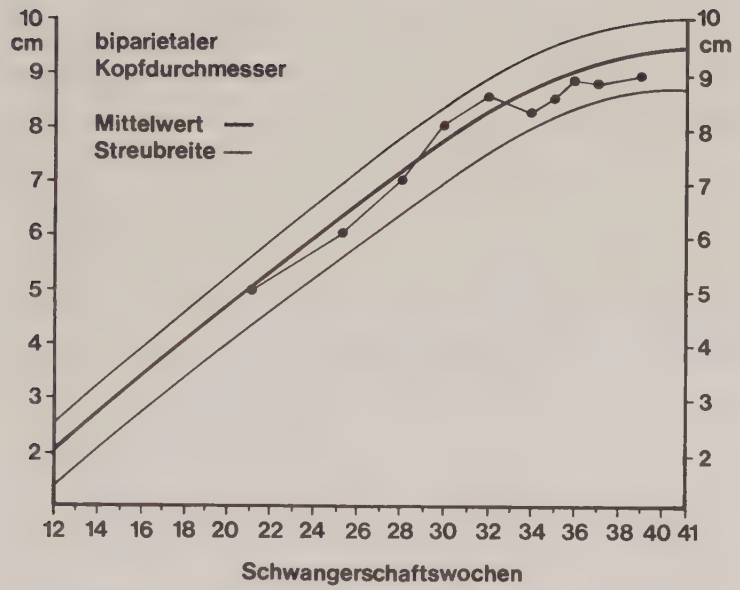

Abb. 24: Ultraschallwerte von Pat. Nr. 22

Schwanger-schafts-dauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
282 Tg.	♀	3270 g <50.Per.	48 cm <10.Per.	spontan	-	-

f) Patientin Nr. 24

Wegen Abfalls der Östriolausscheidung im 24-Stunden Urin in der 36. SSW wurde die Patientin stationär aufgenommen. Nach einer Kontrolle, die einen normalen Wert ergab, wurde sie wieder entlassen. In der 40. SSW erneuter Abfall des Östriolwerts, der aber noch im Normbereich blieb. Die Schädigung der Placenta wurde deutlich durch die schweren Decelerationen während der Geburt, die dann mittels Forceps beendet werden mußte. Die HPL-Werte blieben trotz Östriolabfall im Normbereich.

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
291 Tg.	♀	3760 g <75.Per.	53 cm auf 75.Per.	Forceps	7.28	7.37

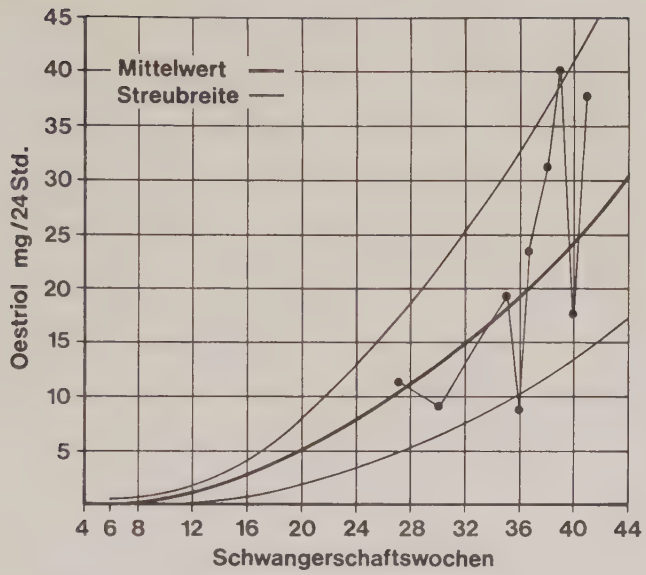

Abb. 25: Östriolwerte von Patientin Nr. 24

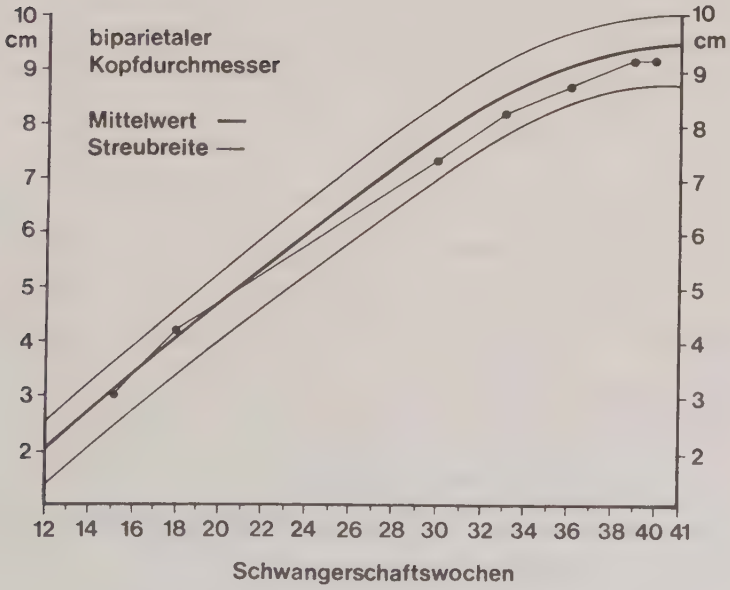

Abb. 26: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 24

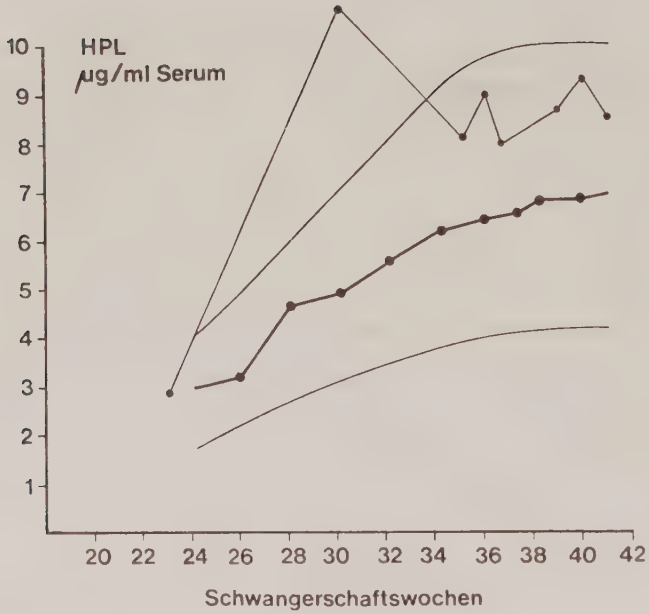

Abb. 27: HPL-Werte von Patientin Nr. 24

g) Patientin Nr. 26

Die Schwangerschaft der Patientin Nr. 26 war zu Beginn stark gefährdet, wegen Abortgefahr wurde sie in der 7. und der 13. SSW stationär behandelt. In der 28. SSW traten kurzfristig Frühgeburtsbestrebungen auf, die gut auf die Therapie ansprachen. In der 31. SSW Östriolabfall, danach wieder langsamer Anstieg im Normbereich. Die HPL-Werte und die Ultraschallmeßwerte zeigten eine normale Entwicklung. In der 42. SSW wurde die Entbindung mittels Forceps wegen Geburtsstillstands beendet.

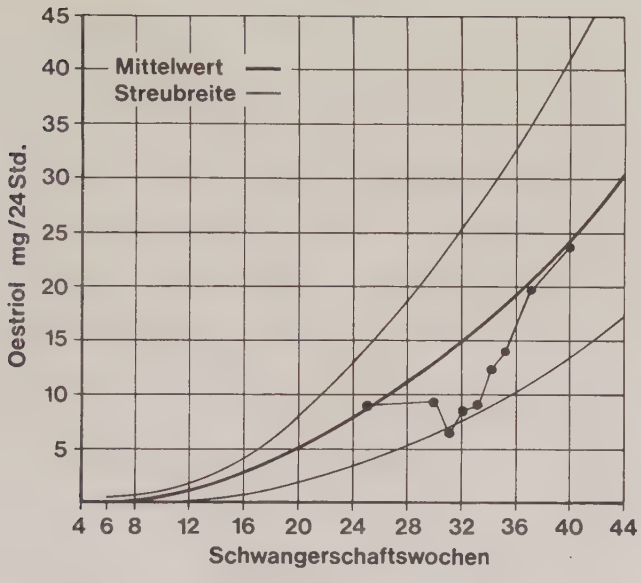

Abb. 28: Östriolwerte von Patientin Nr. 26

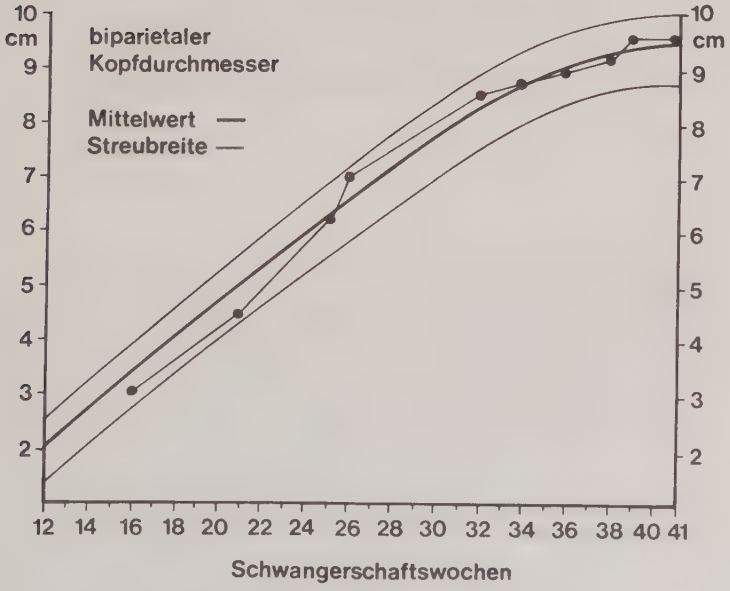

Abb. 29: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 26

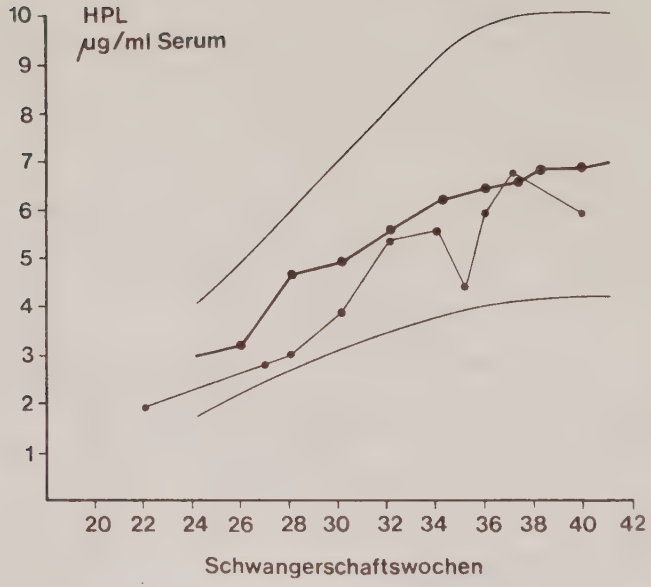

Abb. 30: HPL-Werte von Patientin Nr. 26

Schwanger-schafts-dauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
292 Tg.	♂	3470 g <75.Per.	53 cm auf 75.Per.	Forceps	7.25	7.34

h) Patientin Nr. 28

Entsprechend der niedrigen Östriolwerte - bis auf einen lagen alle unter der Norm - wurde die Patientin von einem hypotrophen Kind durch Sectio entbunden. Die Östriolwerte zeigten im Verlauf der Schwangerschaft, nachdem die Patientin stationär aufgenommen worden war, einen mäßigen Anstieg parallel zur unteren Normgrenze und fielen erst in der 40. SSW ab. Ebenso zeigten die HPL-Werte eine Verschlechterung der Placentafunktion ab der 40. SSW an, bis dahin lagen sie im Normbereich mit steigender Tendenz. Die Ultraschallwerte lagen alle im Normbereich. Drei Einleitungsversuche in der 41. SSW und in der 42. SSV führten zu keiner Wehentätigkeit. Der vierte Versuch, der unter Sectiobereitschaft durchgeführt wurde, nachdem am gleichen Tag das CTG einen Score von 3 aufwies, verursachte schwere Decelerationen der kindlichen Herztöne und die Frau mußte durch Sectio entbunden werden. Das Kind war deutlich blaß und hypoton (Apgar 2/7, pH_A 7.185).

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
294 Tg.	♂	2660 g auf 3.Per.	45 cm <3.Per.	Sectio	7.185	

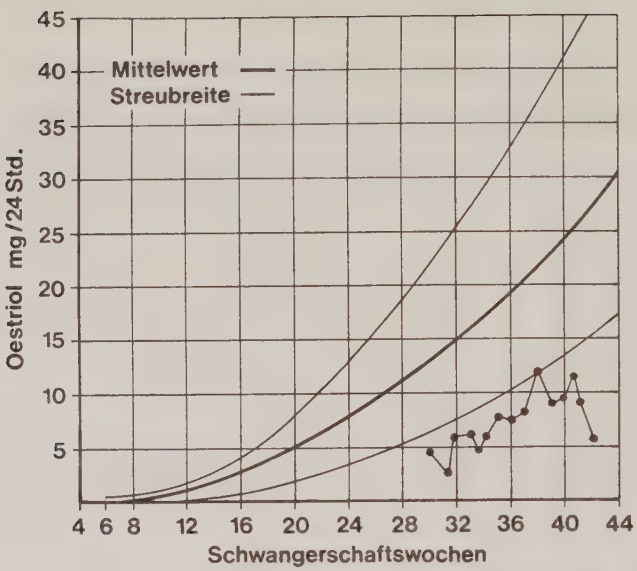

Abb. 31: Östriolwerte von Patientin Nr. 28

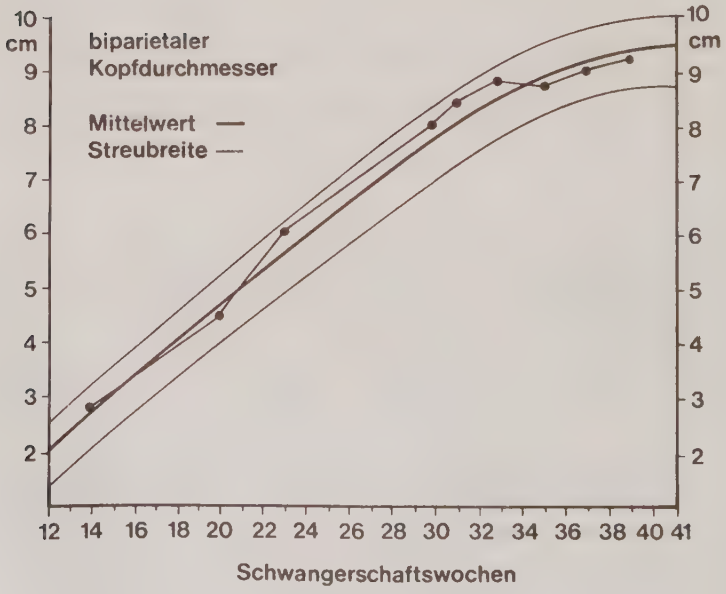

Abb. 32: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 28

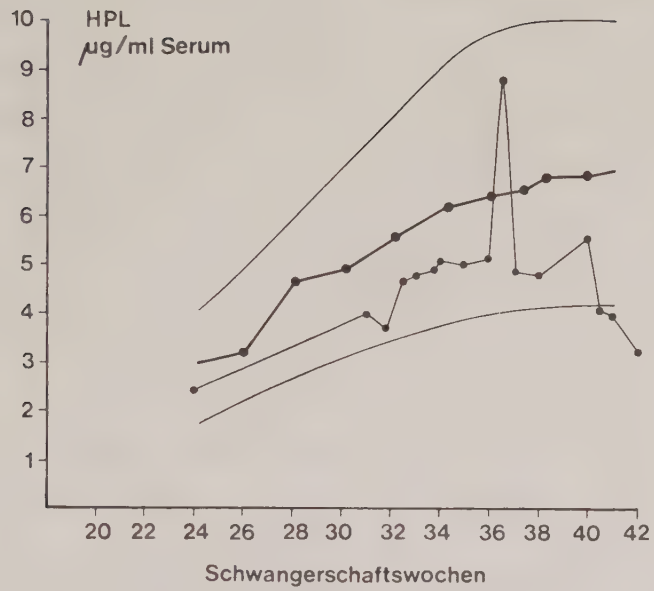

Abb. 33: HPL-Werte von Patientin Nr. 28

Zum Schluß der Einzelfallbesprechung soll noch der Verlauf der Zwillingsschwangerschaft und die Entwicklung bis zum Abort bei Patientin Nr. 6 mit den gemessenen Parametern dargestellt werden.

i) Patientin Nr. 29

Erwartungsgemäß liegt die HPL-Produktion bei Zwillingsschwangerschaften über der Norm für Einlinge. Die Placenta wog 1170 g. Auch die Beurteilung der Östriolwerte ist schwierig, da das Einzelschicksal der Kinder nicht abgelesen werden kann. Die Ultraschallwerte für beide Zwillinge liegen im Normbereich. Ein pathologisches CTG mit schweren Decelerationen für beide Kinder zwang zur Durchführung einer Sectio.

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
270 Tg.	♂	2990 g	48 cm	Sectio	7.2	7.28
	♀	2510 g	47 cm		7.17	7.21

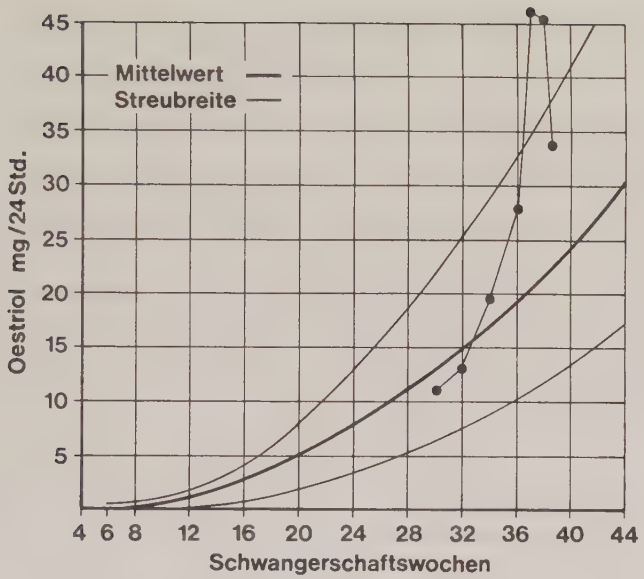

Abb. 34: Östriolwerte von Patientin Nr. 29

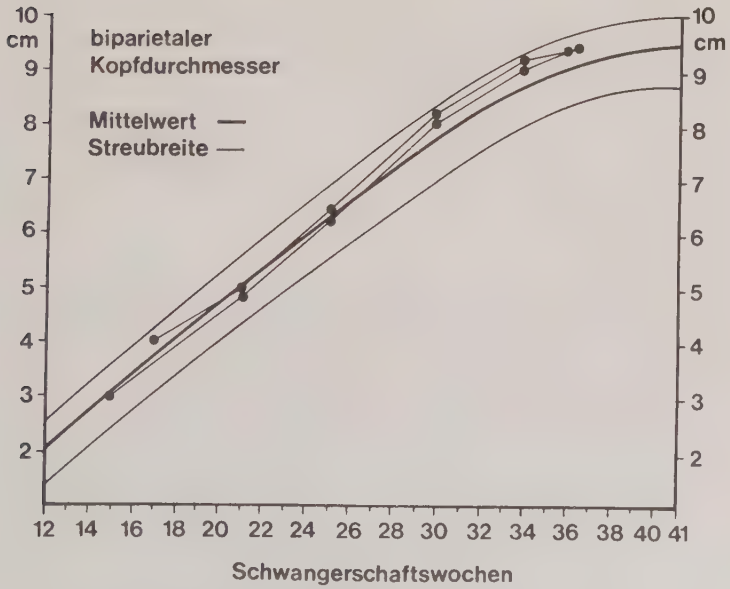

Abb. 35: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 29

j) Patientin Nr. 6

Bei Patientin Nr. 6, die einen Abort erlitt, liegen Ultraschallmeßwerte vor. Die Überwachung der anderen fünf Aborte ist auf Seite 46 zusammengestellt. Sechsmal wurde die Schwangerschaft mittels Ultraschall kontrolliert, zweimal wurde die Größe der Eiblase bestimmt, dreimal der biparietale Kopfdurchmesser und das letzte mal wurde der Fruchttod diagnostiziert.

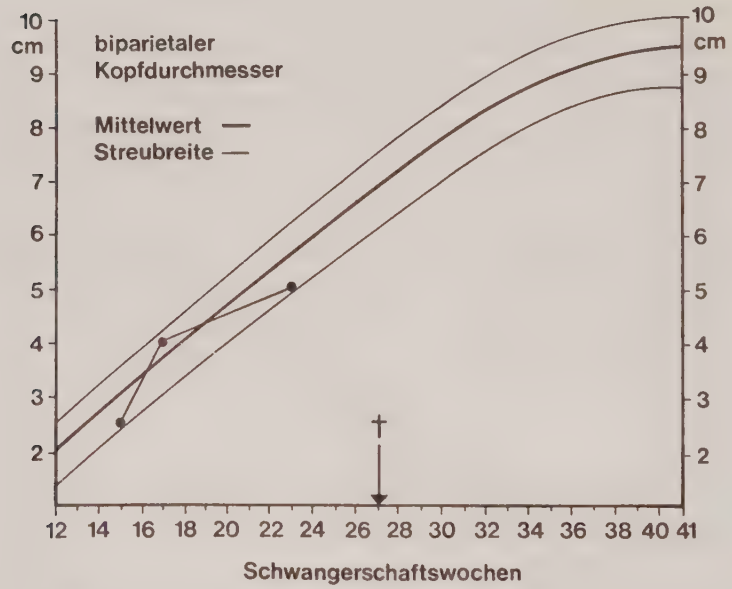

Abb. 36: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. 6

6. Verlauf der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG

Bei sieben Patientinnen wurde HMG und HCG zur Ovulationsinduktion verwendet. Die Dosierung der Medikamente ist aus der Übersichtstabelle I_{9+10} zu entnehmen.

Bei Patientin Nr. II, V und VII war noch nie eine spontane Ovulation aufgetreten, bei Patientin Nr. I, III, IV und VI lag eine sekundäre Amenorrhoe als Ursache der Sterilität vor. Alle Patientinnen waren zum ersten Mal schwanger und brachten lebende Kinder zur Welt.

a) Komplikationen während der Schwangerschaft

Nur eine der sieben Schwangerschaften verlief ohne Komplikationen. Bei zwei Frauen traten Frühgeburtsbestrebungen und niedrige Östriolwerte auf. Eine Frühschwangerschaft wurde durch einen Abortus imminens bedroht und bei einer Patientin wurden ab der 27. SSW niedrige HPL-Werte als Ausdruck einer Placentainsuffizienz bestimmt. Eine Patientin hatte während der gesamten Schwangerschaft niedrige, zum Teil subnormale Östriolwerte. Im Verlauf der Gravidität von Patientin Nr. II wurde eine EPH-Gestose festgestellt, außerdem wurde sie wegen präpathologischen CTG-Veränderungen stationär behandelt. In der folgenden Tabelle IX sind die Komplikationen zusammengestellt.

Häufigkeit	Art der Komplikation	Pat.-Nr.
2x	Östriolabfall, Frühgeburtsbestrebungen	III,IV
1x	niedrige Östriolwerte	I
1x	EPH-Gestose, CTG-Veränderungen	II
1x	Abortus imminens	V
1x	niedrige HPL-Werte, Placentainsuffizienz	VII

Tabelle IX: Komplikationen während der Schwangerschaft nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG

b) Entbindungsart und Komplikationen unter der Geburt

In zwei Fällen mußte wegen drohender kindlicher Asphysie (schwere Decelerationen im CTG) in den Geburtsablauf eingegriffen werden. Einmal wurde dabei eine Sectio durchgeführt und im zweiten Fall wurde die Geburt durch Forceps beendet. Die zweite Sectio wurde wegen anhaltender Tachykardie der kindlichen Herztöne mit gelegentlichen Decelerationen durchgeführt. Drei der sieben Entbindungen waren Spontangeburten und in einem Fall mußte wegen sekundärer Wehenschwäche Wehenmittel verwendet werden.

Entbindungsart	Komplikationen	Pat.-Nr.
3 x Spontangeburt		I, IV, V
2 x Sectio	CTG-Veränderungen	
	a. anhaltende Tachykardie gelegentl. Decelerationen	III
	b. drohende kindl. Asphyxie	VI
1 x Forceps	drohende kindl. Asphyxie	VII
1 x Wehenmittel	sekundäre Wehenschwäche	II

Tabelle X: Entbindung und Komplikationen während der Geburt bei Schwangerschaften nach HMG-HCG Therapie

Die Apgarzahlen sollen auch hier über den Zustand der Kinder nach der Geburt Auskunft geben. Für die Entbindungsart werden die Anfangsbuchstaben als Abkürzung benutzt.

Apgarzahl	8	9	10
Anzahl	2	4	1
Entbindungsart	E Sp	2xS F Sp	Sp

Tabelle XI: Apgarindex der Neugeborenen mit Zuordnung der Häufigkeit der Geburtsart.
Zeichenerklärung:
Sp: Spontangeburt
E : Geburtseinleitung
S : Sectio
F : Forceps

c) Ultraschall-, Östriol- und HPL-Meßwerte

63mal wurde mittels Ultraschall das Wachstum der Feten bestimmt, dabei wurde 7mal die Größe der Eiblase und 56mal der biparietale Kopfdurchmesser gemessen. Diese 56 Werte wurden in die Normalentwicklungskurve, wie sie an der Universitäts-Frauenklinik verwendet wird, eingetragen (Abb. 37). Dabei zeigt sich, daß je ein Wert von Patientin Nr. I, III und VII subnormal sind, während die restlichen 53 Werte fast ausschließlich im unteren Normalbereich liegen. Die Entwicklungsverläufe der oben genannten Patientinnen sind in der Einzelfallbesprechung herausgestellt.

Bei allen sieben Schwangerschaften wurde die Östriolausscheidung im Urin kontrolliert, durchschnittlich 9.4mal (2 bis 16) pro Schwangerschaft. Die 66 Einzelwerte wurden in die, in der Frauenklinik der Universität Tübingen verwendete Normalkurve eingetragen (Abb. 38). Die Entwicklung der Ausscheidung im Schwangerschaftsverlauf von Patientin Nr. II, V und VI wurde hervorgehoben. Bei Patientin Nr. I, III und IV sind pathologische Werte bestimmt worden, ihre Östriolwerte sind in der Einzelfallbesprechung noch einmal dargestellt. Das gleiche gilt für Patientin Nr. VII, bei der niedrige HPL-Werte festgestellt wurden.

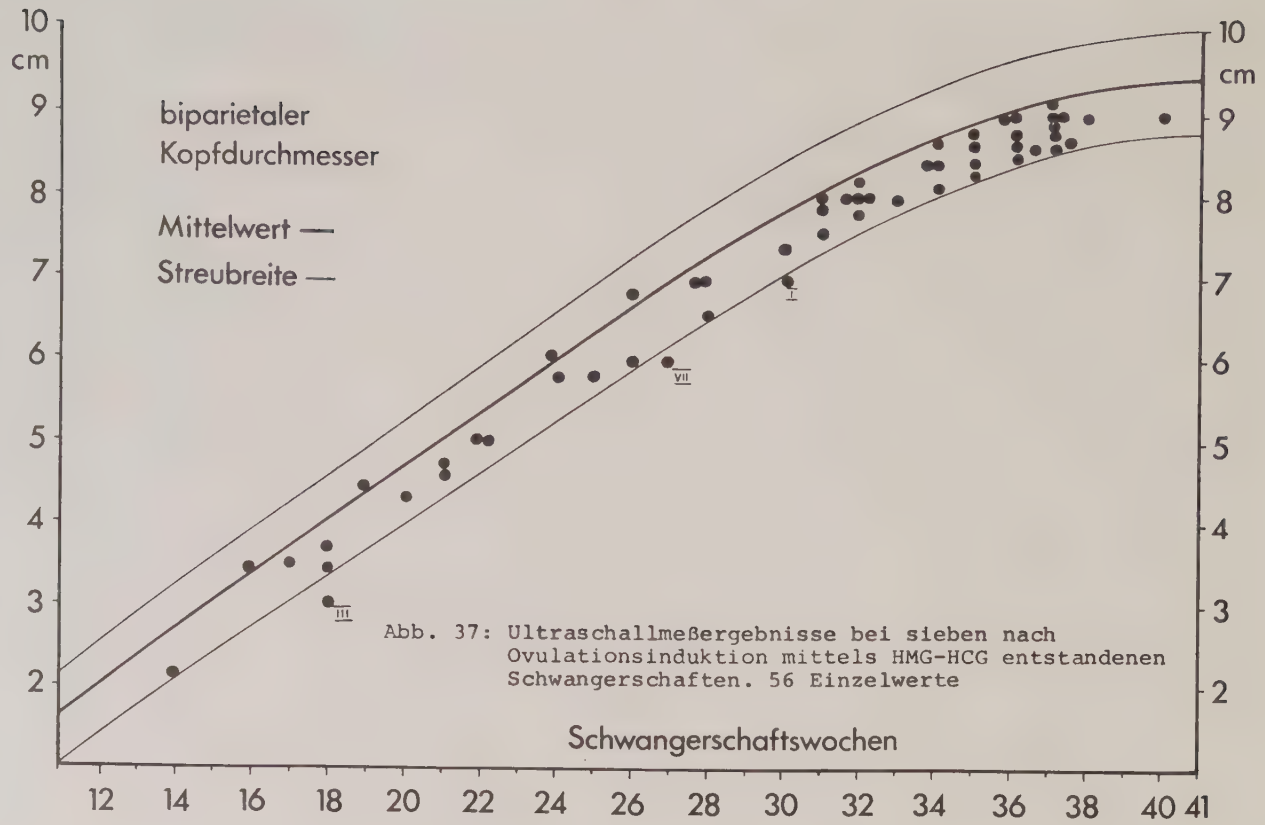

Abb. 37: Ultraschallmeßergebnisse bei sieben nach Ovulationsinduktion mittels HMG-HCG entstandenen Schwangerschaften. 56 Einzelwerte

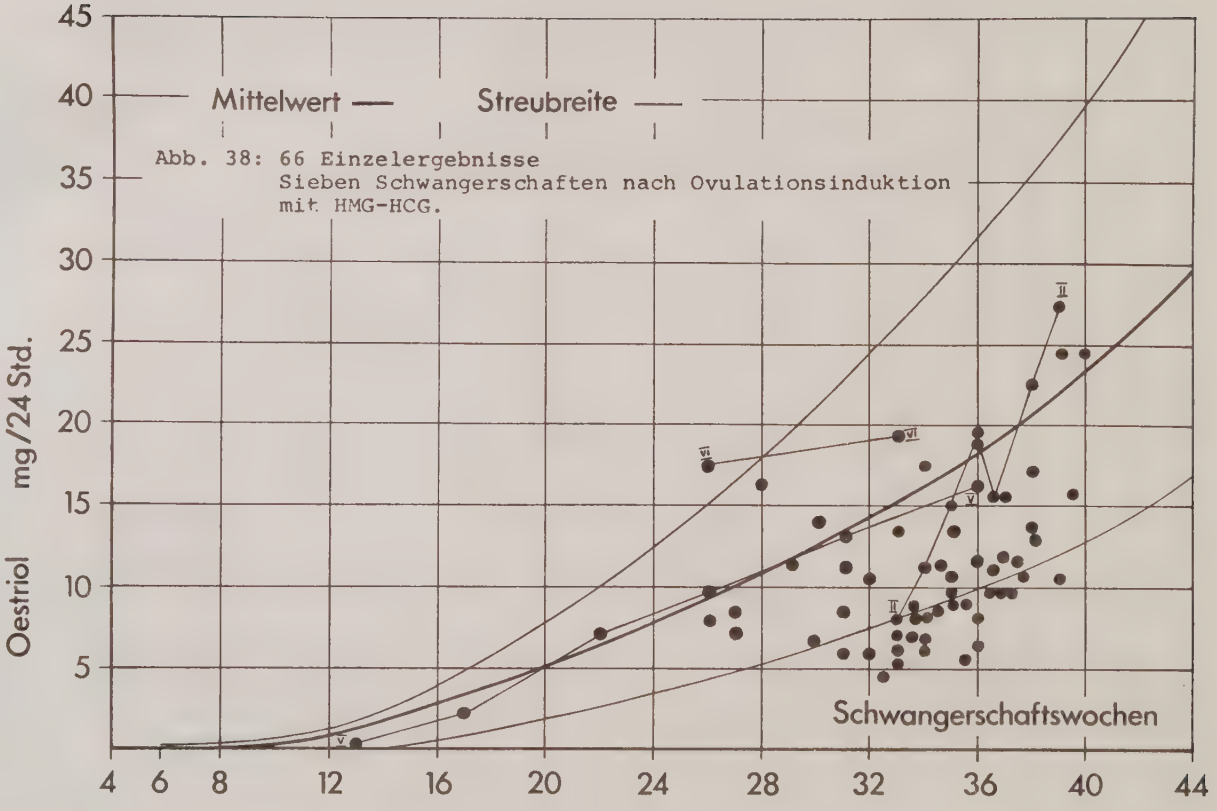

Abb. 38: 66 Einzelergebnisse
Sieben Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion
mit HMG-HCG.

Bei vier Patientinnen wurde im Verlauf der Schwangerschaft die HPL-Produktion mehrere Male gemessen, von einer weiteren Patientin liegt nur ein Wert vor. Die Entwicklung der HPL-Ausscheidung ist in Abb. 39 dargestellt und zeigt bei den Patientinnen Nr. VII und IV einen pathologischen Verlauf. Er ist bei den Einzelfällen noch einmal dargestellt und wird im Zusammenhang diskutiert.

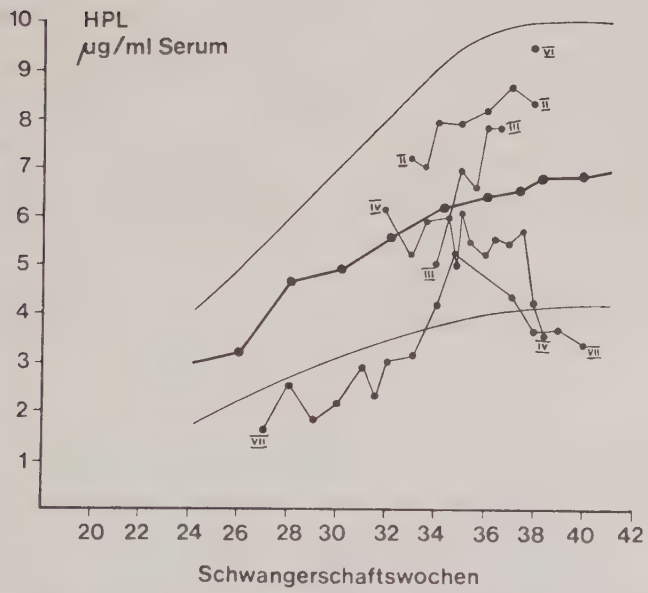

Abb. 39: 40 HPL-Werte von 5 Schwangerschaften nach Therapie mit HMG-HCG.

7. Ergebnisse der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG

Die sieben behandelten Patientinnen brachten lebende Kinder zur Welt. Die Durchschnittswerte sind in der nachstehenden Tabelle XII zusammengefaßt.

Dauer der Schwangerschaft	Geschlecht	Gewicht	Größe	Placentagewicht
267 Tg. (256-273 Tg.)	5 ♂	2964 g (2720-3250g)	48.8 cm (47-51cm)	524 g (480-620g)
279 Tg. (284-274 Tg.)	2 ♀	2895 g (2740-3050g)	48 cm (47-49cm)	445 g (440-450g)
270.4 Tg. (256-284 Tg.)	5 ♂ +2 ♀	2944.2 g (2720-3250g)	48.6 cm (47-51cm)	501.4 g (440-620g)

Tabelle XII: Durchschnittswerte der sieben Neugeborenen aus Schwangerschaften nach HMG-HCG-Therapie

Wie bei den Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie sind das Gewicht und die Größe der Kinder in gestationsaltersabhängige Percentilenkurven eingetragen. Es wurden wiederum die Kurven nach Nickl, R. (52) und Lubchenco, L.O. u. Mitarb. (40,41) verwendet. Aus den bereits oben erwähnten Gründen wird nur das Ergebnis des Vergleichs mit der Münchner Percentilenkurve berücksichtigt. Außerdem wurden die Placentagewichte mit den in Tübingen erarbeiteten

Percentilen verglichen (Römer, V.M. u. Mitarb. (59)). Die Einzelwerte sind in allen Kurven mit den Patientinnennummern gekennzeichnet.

Bei den HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften fallen zwei hypotrophe Neugeborene auf. Die Kinder der Patientinnen Nr. I und VII sind außerdem noch zu klein; ihre fetale Entwicklung wird bei den Einzelfällen dargestellt. Das Gewicht der anderen Kinder liegt im unteren Normbereich. Die Neugeborenen der Patientinnen Nr. II und III liegen mit ihrer Größe von 49 und 47 cm auf der 10. Percentile. Die Placenten der Patientin Nr. VII (hypotrophes Neugeborenes) und von Patientin Nr. II (EPH-Gestose) liegen mit ihrem Gewicht unter der 10. Percentile. Das hypotrophe Neugeborene von Patientin Nr. I hatte eine Placenta, deren Gewicht unter der 25. Percentile lag.

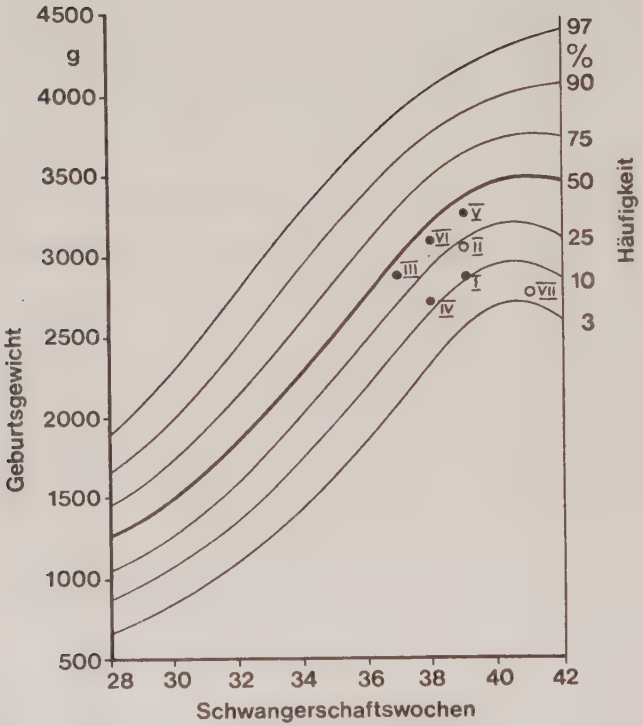

Abb. 40: Geburtsgewicht von 7 Neugeborenen, deren Mütter mit HMG-HCG behandelt wurden.
Percentilenkurve nach Nickl, R. (52).
Zeichenerklärung: o weiblich, • männlich

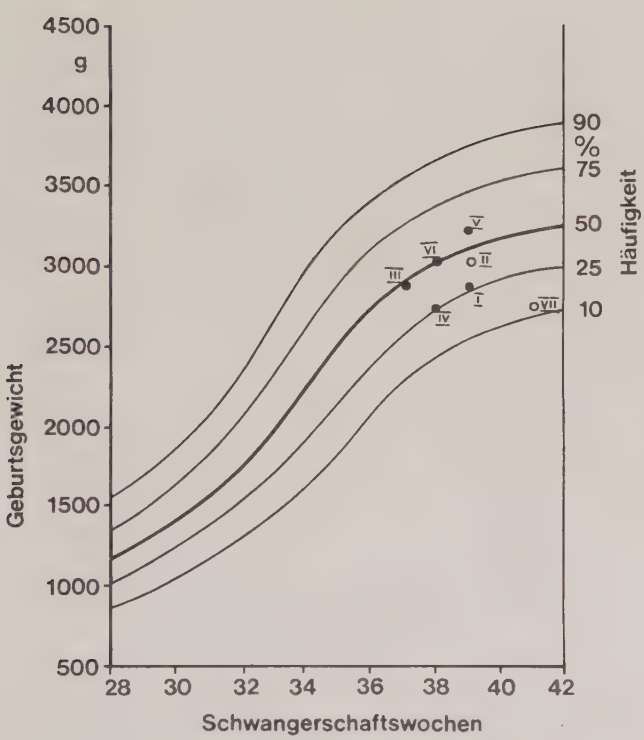

Abb. 41: Geburtsgewicht von 7 Neugeborenen, deren Mütter mit HMG-HCG zur Ovulationsinduktion behandelt wurden.
Percentilenkurve nach Lubchenco, L.O. u. Mitarb. (41).
Zeichenerklärung: o weiblich, ● männlich

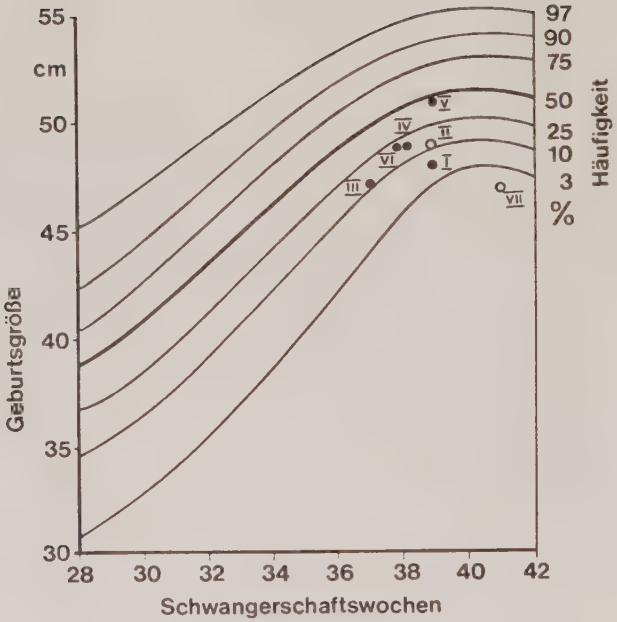

Abb. 42: Geburtsgröße von 7 Neugeborenen aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG. Percentilenkurve nach Nickl, R. (52).
Zeichenerklärung: o weiblich, ● männlich

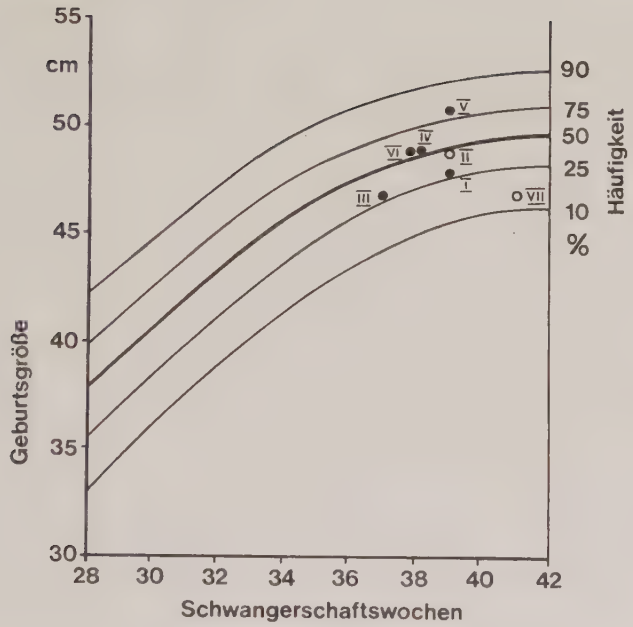

Abb. 43: Geburtsgröße von 7 Neugeborenen nach Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG. Percentilenkurve nach Lubchenco, L.O. u. Mitarb. (40).
Zeichenerklärung: o weiblich, ● männlich

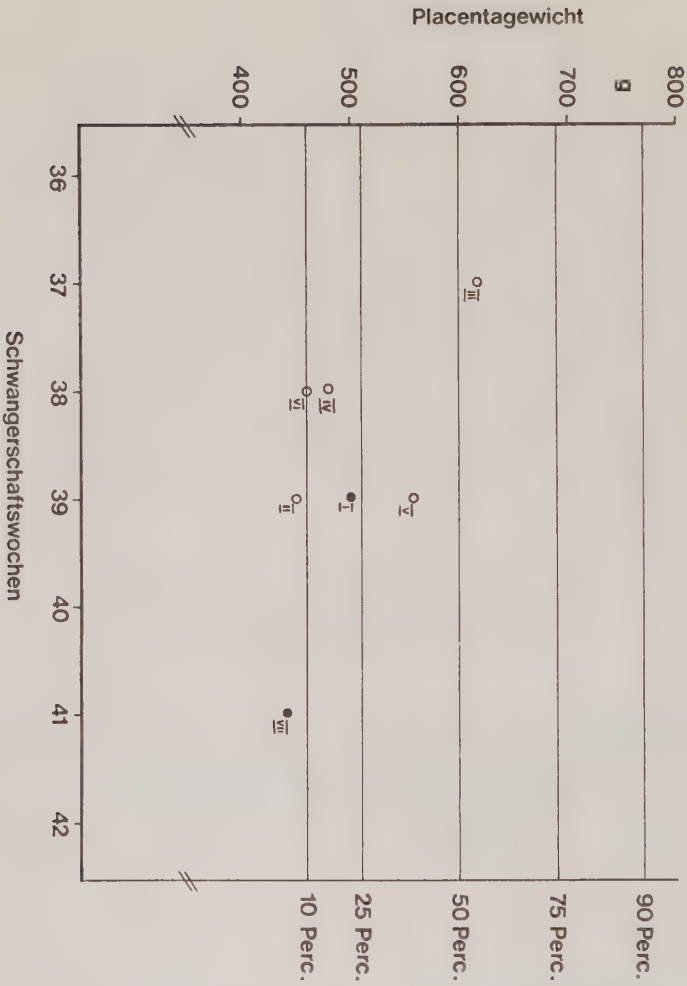

Abb. 44: Gewicht der Placenten von 7 Neugeborenen nach Schwangerschaften nach HMG-HCG-Therapie.
Percentilenkurve nach Römer, V.M. u. Mitarb. (57).
Zeichenerklärung: o normalgewichtige Kinder
• hypothrophe Neugeborene

8. Einzelne Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG

a) Patientin Nr. I

Nachdem in der 33. SSW ein Östriolabfall festgestellt wurde, hielt die Patientin Bettruhe ein, dennoch bleiben die weiteren Meßergebnisse subnormal oder lagen im unteren Normbereich mit leicht steigender Tendenz. Die Ultraschallmessungen ergaben nach einem grenzwertigen Meßergebnis in der 30. SSW ein regelrechtes Wachstum des Kopfes im unteren Normbereich. Von der 32. bis zur 39. SSW wurden 24mal CTGs abgeleitet, 22mal ohne Besonderheiten, einmal war der Score 3 in der 39. SSW drei Tage vor der Geburt und intrapartal war der CTG-Score einmal 5. Die pH-Messungen bei dem zu kleinen Kind, dessen Gewicht auf der 10. Percentile liegt, ergaben für das arterielle Blut pH 7.17 und für das venöse pH 7.27. Östriol- und Ultraschallmeßwerte sind aus den Abb. 45 und 46 zu entnehmen.

Die wichtigsten Angaben des Neugeborenen von Patientin Nr. I sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
273 Tg.	♂	2880 g auf 10. Perc.	48 cm <10. Perc.	spontan	7.17	7.27

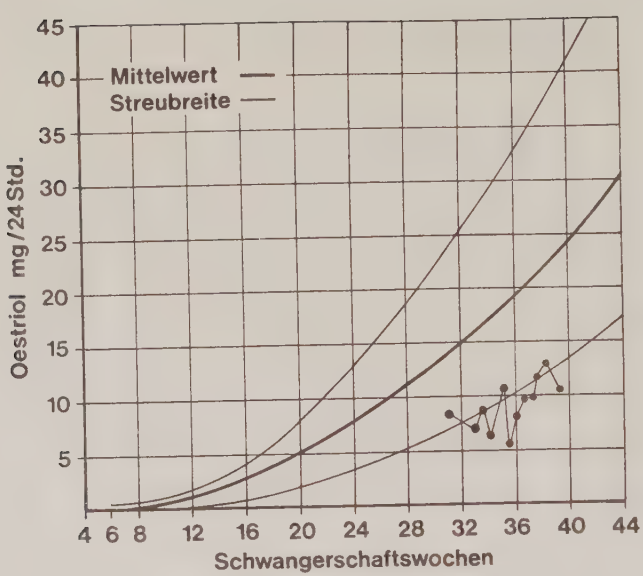

Abb. 45: Östriolwerte von Patientin Nr. I

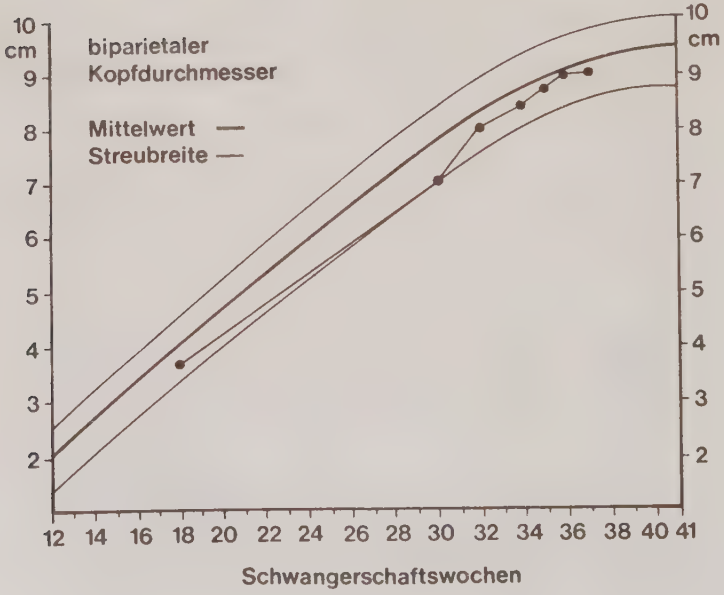

Abb. 46: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. I

b) Patientin Nr. III

Nur durch Sectio konnte das Kind von Patientin Nr. III lebend geboren werden. Die Frau war bereits in der 33. SSW wegen niedriger Östriolwerte stationär aufgenommen worden. Vermutlich wegen oraler Tokolyse (beginnende Wehen Mitte der 36. SSW) fielen die Östriolwerte erneut ab. Aufgrund gleichbleibend schlechter CTGs wurde Ende der 36. SSW eine Celestankur zur Lungenreifung des Feten durchgeführt. Mitte der 37. SSW wurde wegen anhaltender Tachykardie und Decelerationen eine Sectio durchgeführt. Das kleine Kind war entsprechend der Schwangerschaftsdauer normalgewichtig, aber es waren noch nicht alle Reifezeichen ausgebildet. Die Histologie der Placenta zeigte eine mittelschwer ausgeprägte Durchblutungsstörung mit überwiegend frischer Zottenkollapsherden und einem frischen intervillösen Hämatom.

Östriol-, Ultraschall- und HPL-Meßwerte sind in die Abb. 47 bis 49 eingezeichnet. Die HPL-Werte zeigen eine regelrechte Entwicklung.

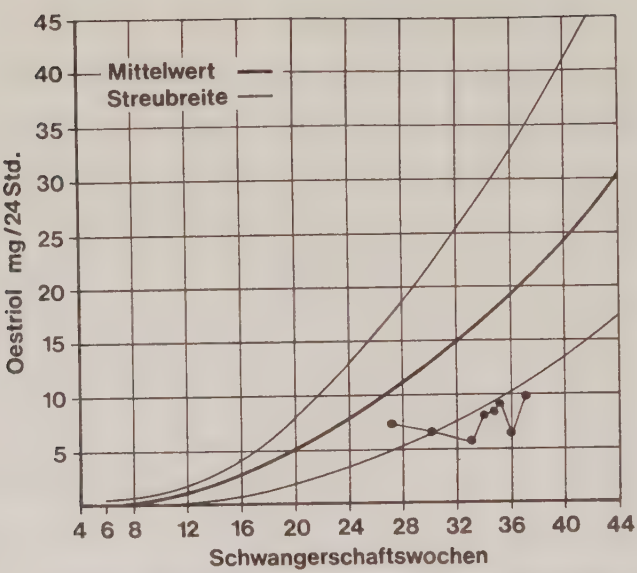

Abb. 47: Östriolwerte von Patientin Nr. III

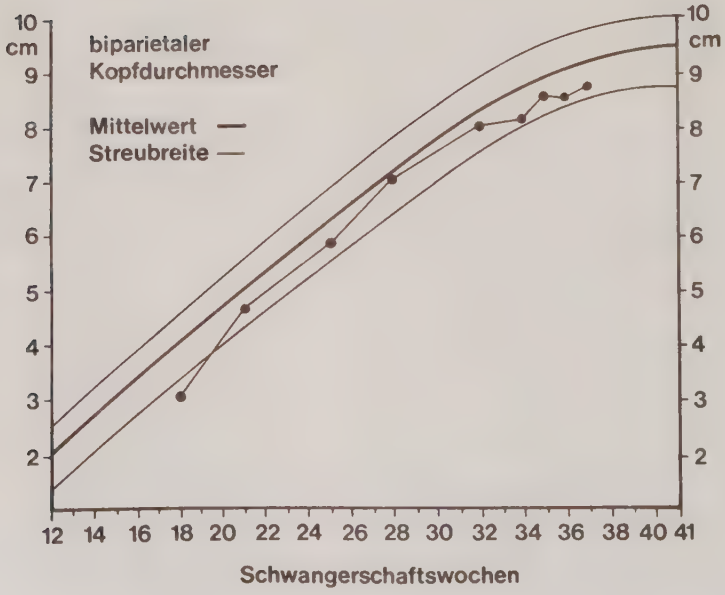

Abb. 48: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. III

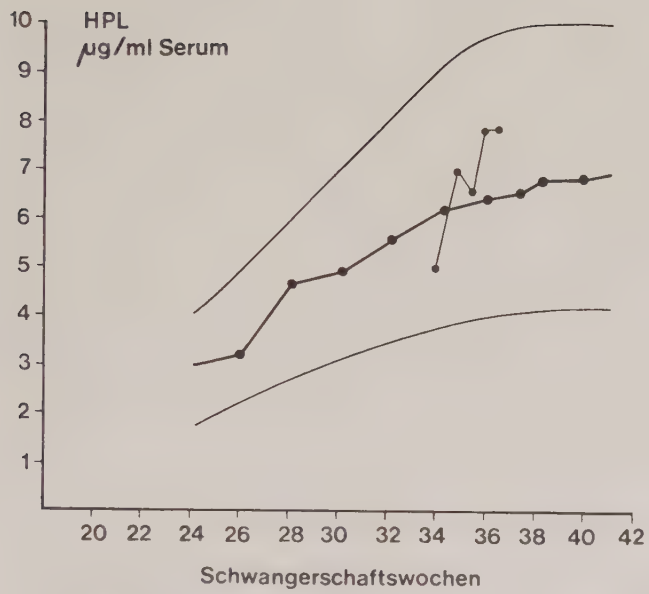

Abb. 49: HPL-Werte von Patientin Nr. III

Schwanger-schafts-dauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
256 Tg.	♂	2890 g <50.Per.	47 cm auf 10.Per.	Sectio	7.26	7.31

c) Patientin Nr. IV

Auch bei Patientin Nr. IV wurden niedrige Östriolwerte festgestellt; in der 32. SSW wurde sie stationär aufgenommen, woraufhin ein langsamer Anstieg der Werte zu verzeichnen war. In der 36. SSW wurde eine Tokolyse wegen Frühgeburtsbestrebungen durchgeführt (CTG-Score 5 mit 3 Uteruskontraktionen und 3/3K.). In der 37. SSW traten erneut Wehen auf (CTG-Score 3/8K. und 2/6K.), die wiederum beherrscht wurden. In der 38. SSW waren die Wehen nicht mehr mit Tokolyse zu unterdrücken und es kam zur Spontangeburt eines im unteren Bereich normalgewichtigen und normalgroßen Kindes.

Die HPL-Werte zeigten einen Abfall in der 38. SSW und deuteten eine beginnende Schädigung der Placenta an, die Östriolwerte waren zu diesem Zeitpunkt im Normbereich mit steigender Tendenz. Die Ultraschallmessungen bestätigten die Schädigung des Kindes in der 30. - 32. SSW, die sich im Östriolabfall dokumentierte, durch eine Verlangsamung des Wachstums.

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
264 Tg.	♂	2720 g <25.Per.	49 cm <25.Per.	spontan	-	-

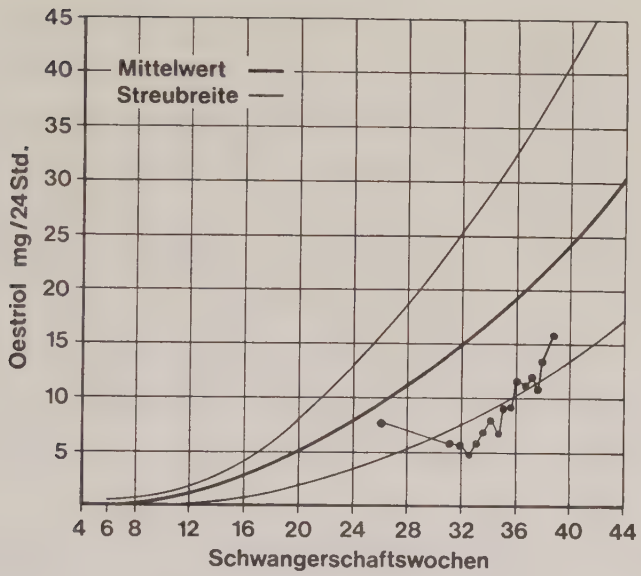

Abb. 50: Östriolwerte von Patientin Nr. IV

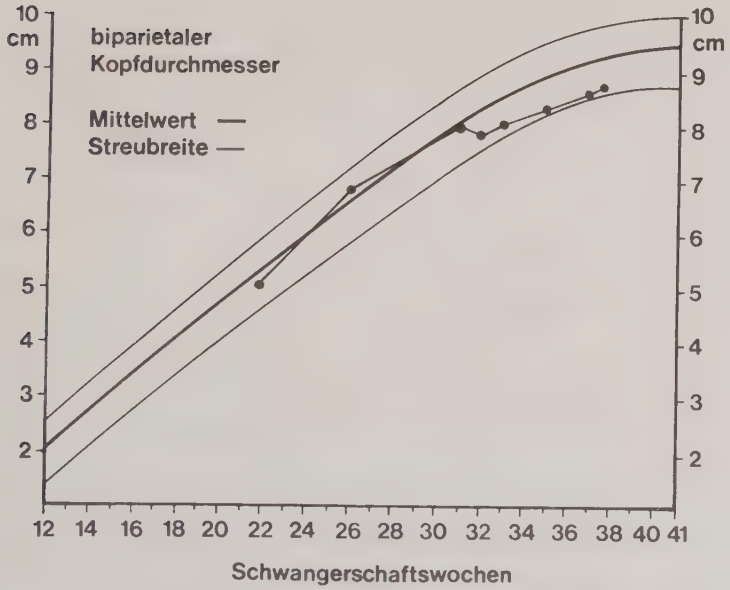

Abb. 51: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. IV

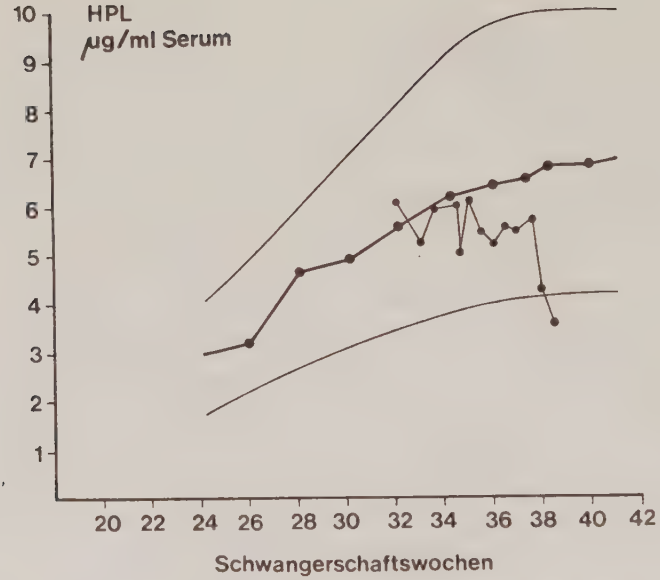

Abb. 52: HPL-Werte von Patientin Nr. IV

d) Patientin Nr. VII

Bei Patientin Nr. VII bestand eine Placentainsuffizienz, die in der 27. SSW durch niedrigen HPL-Werte diagnostiziert wurde. Bereits zu diesem Zeitpunkt lag eine Wachstumsretardierung vor (siehe Ultraschallmeßwerte), die sich erst nach einer stationären Aufnahme in der 28. SSW besserte. Die HPL-Werte stiegen erst während des zweiten stationären Aufenthaltes von der 31. bis 35. SSW in den Normal-

bereich. Die Östriolausscheidungen, die stets im Normbereich lagen, zeigten, daß es dem Kind dennoch gut ging. Ab der 38. SSW fielen die HPL-Werte wieder, die Ultraschallmeßwerte zeigten kein Wachstum des Kopfes mehr an. Während der Geburt kam es bedingt durch die Placentainsuffizienz zu Komplikationen, tiefe Decelerationen der kindlichen Herztöne wurden im CTG sichtbar und die Entbindung mußte deshalb mittels Zange beendet werden. Das hypotrophe Neugeborene wog 2740 g und lag mit seiner Größe von 47 cm unter der 3. Percentile der Nickl-Kurve (50).

Schwangerschaftsdauer	Geschlecht	Gewicht	Größe	Entb.	pH_A	pH_V
284 Tg.	♀	2740 g <10.Per.	47 cm <3.Per.	Forceps	7.25	7.28

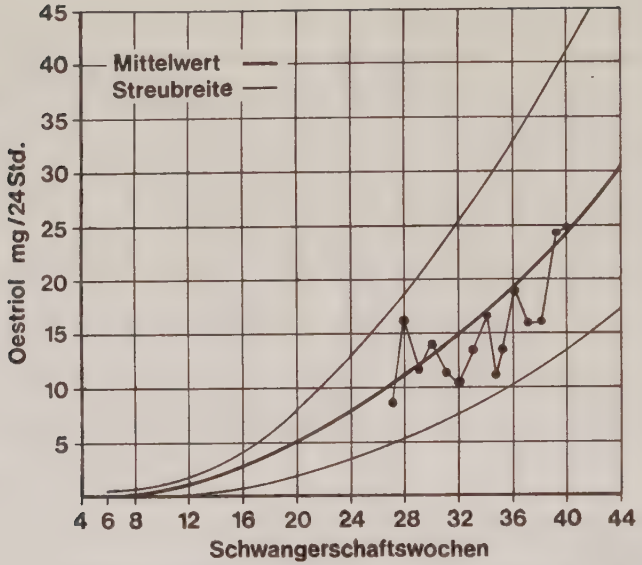

Abb. 53: Östriolwerte von Patientin Nr. VII

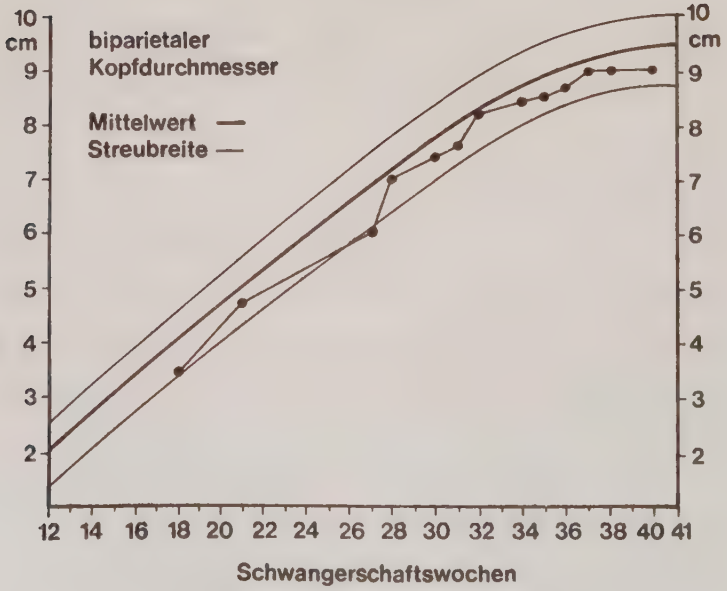

Abb. 54: Ultraschallmeßwerte von Pat. Nr. VII

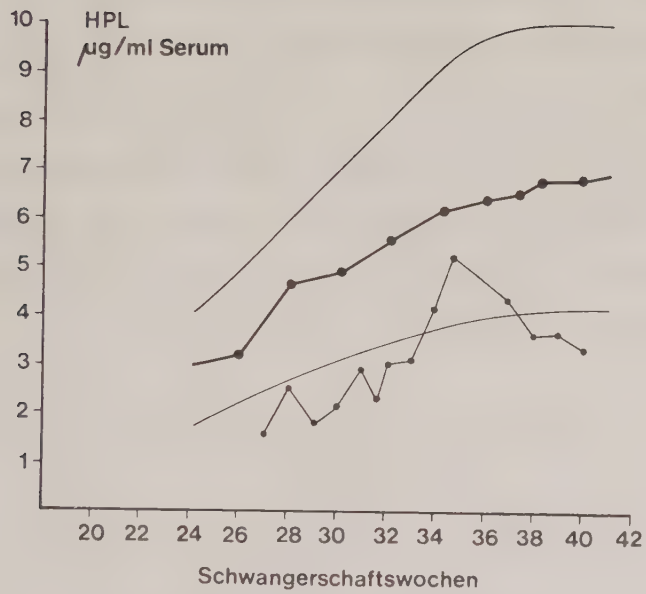

Abb. 55: HPL-Werte von Patientin Nr. VII

IV. DISKUSSION

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, daß eine Ovulations- und Schwangerschaftsinduktion heute mit den unterschiedlichsten Methoden möglich ist. Bei den erreichten Schwangerschaften handelt es sich allerdings um Risikograviditäten (57). Dies wird besonders deutlich, stellt man die Abortrate induzierter Schwangerschaften der Rate bei einem großen Kollektiv nicht induzierter Schwangerschaften, wie es die Deutsche Forschungsgemeinschaft zusammengestellt hat (11), gegenüber.

	Clomiphen-Therapie	HMG-HCG-Therapie
Literaturangaben	24.2 % vgl. II 1 S. 4	23.4 % und II 2 S. 18
Eigene Werte	19.3 %	-
Deutsche Forschungsgemeinschaft (11)		9.7 % bei insgesamt 13 834 Schwangerschaften

Tabelle XIII: Vergleich der Abortrate bei Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit der Rate bei Spontanschwangerschaften

Bei den Graviditäten nach HMG-HCG-Therapie ereignete sich kein Abort, dies läßt sich aber nur bedingt bewerten, da nur sieben Schwangerschaften vorlagen. Auch bei einem

anderen Medikament zur Ovulationsinduktion, CB-154, liegt die Abortrate mit 16.6 % (10) über dem Wert für Spontanschwangerschaften. Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion, auch bei HMG-HCG-Therapie, ihre Abortrate wird in der Literatur mit 23.4 % angegeben, sind also stark abortgefährdet. Bemerkenswert ist allerdings, daß alle Aborte in unserem Patientinnenkollektiv, auch die der Spontanschwangerschaften, bei einem kleinen Teil der Frauen auftraten. Ist bereits bei einer vorangegangenen Gravidität ein Abort aufgetreten, muß also mit einer sehr großen Gefährdung gerechnet werden, diese Schwangerschaften bedürfen deshalb einer besonders intensiven Betreuung.

Als Komplikationen während der Schwangerschaft traten besonders häufig Abortus imminens, Frühgeburtsbestrebungen, niedrige Östriolwerte und Ödeme auf. Die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen wird mit den Angaben der Literatur zu Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion und mit zwei Normalkollektiven verglichen. Das eine Kollektiv wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (11) untersucht, bei dem anderen handelt es sich um 1807 Schwangerschaften des Jahres 1976 (1835 Kinder: 1778 Einlinge, 28 1.Zwillinge und 29 2.Zwillinge), die im Jahresbericht für Geburtshilfe der Universitäts-Frauenklinik Tübingen zusammengefaßt wurden (59).

Ein Vergleich der EPH-Gestoseraten ist schwierig, da an verschiedenen Kliniken "nur" Einzelsymptome nicht

gewertet werden (11). Es wurden in unserer Zusammenstellung - soweit möglich - die Symptome, die zu einer EPH-Gestose gehören könnten, einzeln erfaßt und mit den Angaben zum Tübinger Kollektiv verglichen.

In 36 % der Schwangerschaften nach Clomiphen-Therapie traten Ödeme unterschiedlicher Ausprägung auf. In zwei Fällen kam Proteinurie oder Hypertonie hinzu (2x 4 %). Für das Tübinger Kollektiv (59) wird eine Ödemhäufigkeit von 31.9 % angegeben, das Auftreten einer Proteinurie in 7.89 % und das einer Hypertonie in 13.7 % beobachtet. Bei HMG-HCG wurde bei einer Patientin Ödeme und eine Hypertonie diagnostiziert (14.3 %). Auch die Ausprägung der Ödeme steht im Einklang mit dem Vergleichskollektiv.

Bei unseren Schwangerschaften wurde somit keine Vermehrung der Ödem-, Proteinurie- und Hypertoniehäufigkeit festgestellt. Da keine Erhöhung der Einzelsymptome vorliegt, liegt auch die EPH-Gestoserate nicht über der des Normalkollektivs.

Dies steht im Einklang mit den Angaben von Bettendorf, G. and al. (8), Karow, W.G. and al. (32) und Poulsen, A.M. u. Mitarb. (57), die die EPH-Gestoserate für durch Clomiphen induzierten Schwangerschaften berechneten und keine Erhöhung feststellten. Nur Hack, M. and al. (25) fanden bei ihren Patientinnen eine größere Häufigkeit. Diese Erhöhung ist allerdings nur unter dem Vorbehalt zu bewerten, daß wie oben bereits erwähnt wurde, die EPH-

Gestoserate der verschiedenen Kliniken stark schwanken können (11).

Auch der Abortus imminens tritt in unserem Kollektiv nicht häufiger als bei den Vergleichsschwangerschaften auf.

	Clomiphen-Therapie	HMG-HCG-Therapie
Literaturangaben (induzierte Schw.)	11.5 % (1) und 17.8 % (2)	5.2 % (1) und 22 % (3)
Eigene Werte	16 %	(14.3 %)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (11)	21 %	

Tabelle XIV: Vergleich der Häufigkeit des Abortus imminens bei Spontanschwangerschaften mit Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion

(1) Bettendorf, G. and al. (8)
(2) Hack, M. and al. (25)
(3) Hack, M. and al. (24)

Bei den Frühgeburtsbestrebungen ergibt sich ein anderes Bild. Für das Tübinger Kollektiv wird eine Rate von 9.9 % für vorzeitige Wehentätigkeit angegeben, während bei den induzierten Schwangerschaften die Werte wesentlich höher liegen.

	Clomiphen-Therapie	HMG-HCG-Therapie
Eigene Werte	16 %	(28.5 %)
Römer, V.M. u. Mitarb. (59)	9.9 %	
Clemens, M.R. and al. (CB-154 Therapie) (10)	19.9 %	

Tabelle XV: Vergleich der Häufigkeit der Frühgeburtsbestrebungen bei Spontanschwangerschaften mit Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion

Bei Clomiphen-induzierten Schwangerschaften wurde in 16 % der Fälle Frühgeburtsbestrebungen festgestellt und auch bei der sonst komplikationsarmen CB-154 Therapie (10) drohte in 19.9 % der Schwangerschaften eine Frühgeburt. Auch bei HMG-HCG kam es während zwei der sieben Schwangerschaften zu Frühgeburtsbestrebungen (28.5 %).

Eine vierte häufige Komplikation ist der Östriolabfall bzw. niedrige Östriolwerte. Bei Clomiphenbehandlung wurde ein Abfall bei 4 Patientinnen und niedrige Werte bei 3 Frauen festgestellt. Daraus errechnet sich eine Häufigkeit von 43.8 % (7 Fälle bei 16 Schwangerschaften). Bei den durch HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften wurden in einer Häufigkeit von 42.8 % (in 3 von 7 Fällen) niedrige Östriolwerte bestimmt.

Beischer, N.A. (14) gibt für sein Patientinnengut eine Häufigkeit von 10 %, bei normalen Schwangerschaften 7.8 %, bei Schwangerschaften mit Komplikationen 12.8 %, für niedrige Östriolwerte an. Für die Tübinger Schwangerschaften - bei 22 % wurden Östriolbestimmungen durchgeführt - lag die Rate für pathologische Östriolwerte bei 13.87 % (59), da in Tübingen nicht routinemäßig Östriol bestimmt wird, sondern nur bei Risikograviditäten und bei Komplikationen, liegt die Rate etwas höher als bei Beischer, N.A. (4), in dessen Klinik die Östriolbestimmungen als Screeningmethode verwendet wird.

Die Häufigkeit von 43.8 % und 42.8 % liegt also deutlich über der Norm. Eine Suche nach der Ursache dieser häufigen Komplikation wäre interessant, vor allem bei HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften, da es sich bei der Ursache der Sterilität bei allen drei Frauen um eine sekundäre Amenorrhoe handelt. In den drei Fällen von primärer Amenorrhoe zeigen sich im Gegensatz dazu regelrecht ansteigende Östriolwerte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die hohe Komplikationsrate in der Schwangerschaft im wesentlichen durch die erhöhte Häufigkeit der Frühgeburtsbestrebungen und der pathologische Östriolproduktion bedingt ist.

Für das Tübinger Kollektiv wird eine Komplikationsrate von 42.2 % angegeben (59), für die Clomiphen-induzierten Schwangerschaften errechnet sich ein Wert von 68 % und

bei HMG-HCG verliefen 6 der 7 Schwangerschaften mit Komplikationen (85.7 %). Im Gegensatz dazu wurde bei der CB-154 Therapie bei 19.9 % der Schwangerschaften Komplikationen festgestellt (10). Auch bei den Literaturangaben für Clomiphen- und HMG-HCG-induzierte Schwangerschaften liegen die Werte unter unseren Angaben.

	Clomiphen-Therapie	HMG-HCG-Therapie
Eigene Werte	68 %	"85.7 %"
Hack, M. and al. (25)	38.3 %	
Hack, M. and al. (24)		29.5 %
Bettendorf, G. and al. (8)	27.9 %	34.78 %
Poulsen, A.M. and al. (57)	37.2 %	

Tabelle XVI: Vergleich der Komplikationshäufigkeit bei Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion

Ein Grund für die niedrigen Prozentangaben in der Literatur liegt sicher in der Verwendung des Begriffs der EPH-Gestose (nicht der Einzelsymptome) und in der Nicht-Anwendung von Östriolbestimmungen.

Nicht nur der Schwangerschaftsverlauf ist komplikationsreicher, auch die Entbindung ist häufiger belastet. In der nachfolgenden Aufstellung werden die Prozentangaben für die Durchführung einer operativen Entbindung bei Spontanschwangerschaften und bei Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion gegenübergestellt.

	Sectio	Forceps	Vakuum	Spontangeburt
Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen				
Karow, W.G. and al. (32)	11.4%	-	-	-
Hack, M. and al. (25)	14.4%	-	-	-
Tscherne, G. (72)	3.7%	-	-	-
Kistner, R.W. (36)	20%	-	-	-
Bettendorf, G. and al. (8)	20.8%	12.5%		50%
Poulsen, A.M. and al. (57)	30.5%	8.3%	-	44.0%
Eigene Zahlen	30.8%	15.4%	7.6%	34.6%
Spontanschwangerschaften				
Römer, V.M. and al. (59)	10.6%	12%	5.8%	71.1%
Deutsche Forschungsgemeinschaft (11)	4.7%	7.4%		77.2%

	Sectio	Forceps	Vakuum	Spontan-geburt
Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG				
Bettendorf, G. and al. (8)	37.5%	5%		57.5%
Hack, M. and al. (24)	14%	20.5%		65.4%
Eigene Zahlen	28.6%	14.3%	-	42.9%

Tabelle XVII: Aufstellung der Häufigkeit der Geburtsart bei Spontangeburten und bei Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen oder HMG-HCG

Bei den Entbindungen der nach HMG-HCG- oder Clomiphen-Therapie zur Ovulationsinduktion entstandenen Schwangerschaften, wurde im Vergleich zum Tübinger Kollektiv annähernd dreimal häufiger eine Sectio caesarea durchgeführt, auch für die Forceps- bzw. Vakuumentbindungen liegen die Prozentangaben für die Clomiphen-Behandlung über den Zahlen für Spontanschwangerschaften.

Der große Unterschied im Vergleich mit den Zahlen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (11) läßt sich nicht werten, da selbst für die Spontanschwangerschaften die Tübinger Werte für operative Entbindungen wesentlich höher liegen.

Unsere Zahlenangaben stehen bei der HMG-HCG-Therapie im Einklang mit den Literaturangaben (42.9% zu 42.5% und 34.5%). Bei der Clomiphen-Therapie weichen die Angaben teilweise

weit auseinander, so liegt Tscherne, G. (72) mit 3.7 % noch unter den Angaben für Spontanschwangerschaften während die Zahlen von Bettendorf, G. u. Mitarb. (8) oder Poulsen, A.M. and al. (57) über den Werten liegt.

Da in allen Fällen (bei Clomiphen und HMG-HCG) eine zwingende Indikation für die Durchführung einer Sectio oder der Anwendung von Zange und Vakuum bestand, machen auch diese Prozentsätze die Belastung der induzierten Schwangerschaften deutlich.

Um den Zustand der Kinder nach der Geburt aufzuzeigen, werden die Häufigkeiten für die Apgarzahlen der Clomiphen-induzierten Schwangerschaften und die des Tübinger Kollektivs (59) vergleichen: 83.3 % dieser Kinder bekamen nach einer Minute einen Apgarindex von $\geq$ 8, aber nur 61.5 % der Kinder nach Ovulationsinduktionstherapie mit Clomiphen erreichten die gleichen Werte. Bei den HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften bekam kein Kind einen schlechteren Apgarwert als 8.

Die nachstehende Tabelle gibt den Vergleich des Durchschnittsalters der Frauen des Tübinger Kollektivs mit den Patienten, die nach einer Ovulationsinduktion schwanger wurden, wieder. Außerdem wird die Art und die Häufigkeit der vorgeburtlichen Kontrollen gegenübergestellt.

	Römer, V.M. et al. (59)	Clomiphen eigene Zahlen	HMG-HCG eigene Zahlen
durchschnittl. Alter der Schwangeren	27.4 J (σ = 5.46)	28.6 J (σ = 4.24)	28.4 J (σ = 3.55)
durchschnittl. Anzahl der amb. Unters.	8.34 (σ = 3.76)	10.3 (σ = 4.67)	12.7 (σ = 6.87)
Prozentsätze der Frauen, die mittels			
Ultraschallmess.	77.1%	92%	100%
Östriolbestimm.	22%	64%	100%
HPL-Bestimmungen	12.2%	36%	71.4%
überwacht wurden			

Tabelle XVIII: Vergleich des Alters der Frauen des Tübinger Kollektivs mit den Schwangeren der Ovulationsinduktiontherapie, sowie Gegenüberstellung der Häufigkeit der ambulanten Untersuchungen und Angabe der Prozentsätze der Frauen, die intensiver überwacht wurden

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Frauen mit der Induktionstherapie durchschnittlich nicht wesentlich älter als die Frauen des Tübinger Kollektivs waren, auch wurden die Patientinnen, die mit Clomiphen behandelt worden waren, nicht wesentlich häufiger ambulant untersucht. Nur vier der HMG-HCG Patientinnen wurden häufiger als der Durchschnitt der Frauen im Normalkollektiv kontrolliert. Deutlich wird der Unterschied bei der Art der Schwangerschafts-

kontrolle; die mit Ovulationsauslösern behandelten Frauen wurden intensiver überwacht. Trotzdem können auch bei ihnen vor allem die Östriol- und HPL-Bestimmungen noch intensiviert werden.

Die Durchschnittswerte für das Kindsgewicht und die Größe der Neugeborenen werden mit den Literaturangaben und den Werten des Tübinger Kollektivs verglichen. Da bei den Zahlen von Bettendorf, G. and al. (8) und beim Vergleichskollektiv (59) Zwillingsschwangerschaften mit eingerechnet wurden, werden für die Durchschnittswerte Clomiphen-induzierter Kinder unseres Kollektivs und für die errechneten Werte von Naville, A.H. u. Mitarb. (51) und Göretzlehner, G. and al. (20) die Zwillingsgeburten ebenfalls mitgerechnet. Bei dem Durchschnittswert von Hack, M. and al. (25) handelt es sich um Einzelkinder (die Zwillinge wurden in der Veröffentlichung getrennt aufgeführt), ebenso wurden bei Kistner, R.W. (36) nur die Zahlen der Einzelkinder berücksichtigt.

Autor		Gewicht (in Gramm)		
Römer, V.M. u. Mitarb. (59)		3267	(460 - 5230)	(E + Z)
Kistner, R.W. (36)		3295.3	(2325 - 3934)	(E)
Bettendorf, G. and al. (8)	♂	3387	(2050 - 3800)	(E + Z)
	♀	3263	(2090 - 3820)	(E + Z)
Göretzlehner, G. and al. (20)		3034.6	(1850 - 3850)	(E + Z)
Hack, M. and al. (25)		3200	(1600 - 4500)	(E)
Naville, A.H. and al. (51)		2780	(1587 - 3728)	(E + Z)
Eigene Zahlen		3203.4	(2510 - 4140)	(E + Z)

Tabelle XIX: Durchschnittsgewicht der Neugeborenen aus Clomiphen-induzierten Schwangerschaften im Vergleich zu Literaturangaben und zu Werten von Spontanschwangerschwangerschaften
(E: Einzelkinder Z: Zwillinge)

Autor		Größe (in cm)		
Römer, V.M. u. Mitarb. (59)		50	(35 - 57)	(E + Z)
Göretzlehner, G. and al. (20)		49.5	(43 - 52)	(E + Z)
Bettendorf, G. and al. (8)	♂	51.4	(42 - 60)	(E + Z)
	♀	50.4	(42 - 56)	(E + Z)
Eigene Zahlen		50.2	(46 - 55)	(E + Z)

Tabelle XX: Durchschnittsgröße der Neugeborenen aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen im Vergleich zu Literaturangaben und zu den Werten des Tübinger Kollektivs
(E: Einzelkinder Z: Zwillinge)

Die Durchschnittsgewichte, die Bettendorf, G. and al. (8) und Kistner, R.W. (36) angeben, liegen höher als unsere Werte. Göretzlehner, G. and al. (20) und insbesondere Naville, A.H. and al. (51) liegen mit ihren Gewichtsangaben unter unseren Werten. Bei Naville, A.H. u. Mitarb. (51) liegt das vor allem daran, daß von 8 Kindern vier aus Zwillingsschwangerschaften stammen. Obwohl das Gewicht und die Größe vieler Kinder in der Percentilenkurve nach Nickl, R. (52) unter dem Median liegen und unter den 24 Einzelkindern drei hypotrophe Neugeborene sind - das entspricht einem Prozentsatz von 12.5 %, gegenüber 8.6 % in einem großen Normalkollektiv (4) - entsprechen die Durchschnittswerte dennoch den Angaben des Tübinger Vergleichskollektivs. Die Maße der Zwillinge liegen - verglichen mit den Werten von 273 Zwillingspaaren aus der Tübinger Frauenklinik (von 1963 bis 1970) - im oberen Normalbereich (27).

Autor		Gewicht (in Gramm)		
Römer, V.M. u. Mitarb. (59)		3267	(460 - 5230)	(E + Z)
Bettendorf, G. and al. (8)	♂	2850	(1300 - 4200)	(E + Z)
	♀	2823	(1600 - 3860)	(E + Z)
Eigene Zahlen		2944.2	(2720 - 3250)	(E + Z)

Tabelle XXI: Durchschnittsgewicht der Neugeborenen aus Schwangerschaften nach HMG-HCG-Induktionstherapie verglichen mit Literaturangaben und den Werten des Tübinger Vergleichskollektivs (E: Einzelkinder Z:Zwillinge)

Autor		Größe (in cm)		
Römer, V.M. u. Mitarb. (59)		50	(35 - 57)	(E + Z)
Bettendorf, G. and al. (8)	♂	49.5	(46 - 55)	(E + Z)
	♀	50	(42 - 55)	(E + Z)
Eigene Zahlen		48.6	(47 - 51)	(E + Z)

Tabelle XXII: Durchschnittsgröße der Neugeborenen aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG verglichen mit Literaturangaben und den Werten des Tübinger Kollektivs (E: Einzelkinder Z: Zwillinge)

Anders sieht das allerdings bei den HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften aus. Die durchschnittliche Dauer der Schwangerschaften ist nur 270.4 Tage (256-284) gegenüber

282.0 Tage (252-299) bei Clomiphen-induzierten Graviditäten und 277.2 Tagen (σ = 15.5) bei dem Tübinger Vergleichskollektiv; das durchschnittliche Gewicht und auch die Größe der Neugeborenen sind geringer. Die Zahlen von Bettendorf, G. and al. (8), bei denen berücksichtigt werden muß, daß 14 Zwillingspaare und 3 Drillingsschwangerschaften miterfaßt sind, zeigen die gleiche Tendenz.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Clomiphen-induzierten Kinder in etwa dem Normalkollektiv entsprechen, während die Neugeborenen aus den HMG-HCG-induzierten Graviditäten leichter und kleiner sind; dies kann nicht allein auf die kürzere Schwangerschaftsdauer zurückgeführt werden. Bemerkenswert ist ein Vergleich mit den Kindern aus CB-154 induzierten Schwangerschaften (10); mit 3301 g (2780-3858) und einer Größe von 51 cm (49-51) liegen diese sogar über den Werten des Vergleichskollektivs.

Vergleicht man die Placentagewichte, so ergibt sich bei den Clomiphen-induzierten Schwangerschaften ein etwa gleicher Durchschnittswert, während sich der Wert bei den HMG-HCG-induzierten Graviditäten deutlich vom Wert des Vergleichskollektivs unterscheiden.

Autor	durchschnittliches Placentagewicht
Römer, V.M. et al. (59)	613.5 g (σ = 148.3)
eigene Zahlen Clomiphen-Therapie	627.8 g (400 - 1150)
eigene Zahlen HMG-HCG-Therapie	501.4 g (440 - 620)

Tabelle XXIII: Vergleich der Placentagewicht bei Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit dem Tübinger Kollektiv

Nach den Angaben von Busch, W. (9) war das Placentagewicht von hypotrophen Neugeborenen bei einer Untersuchung durchschnittlich um ein Drittel leichter als bei den normalgewichtigen Neugeborenen. In unserem Fall lag das Gewicht der Placenten von Patientin Nr. 1, 2, 12, 21, 28, II und VII unter der 10. Percentile der Kurve nach Römer, V.M. u. Mitarb. (59). Die Neugeborenen von Patientin Nr. 21, 28 und VII waren hypotroph und bei Patientin Nr. 1 lag eine Placentainsuffizienz vor, wegen der eine Sectio in der 36. SSW durchgeführt werden mußte. Ob eine EPH-Gestose (Pat.-Nr. II) die Ursache oder Folge eines niedrigen Placentagewichts sein kann, ließ sich nicht klären, ebenso ist eine Begründung für die leichten Placenten von Patientin Nr. 2 und 12 nicht möglich.

Im Folgenden soll die Art der Schwangerschaftskontrolle und die Bedeutung der einzelnen Parameter für die Erkennung von Komplikationen näher beleuchtet werden.

Zu den Schwangerschaftskontrollen gehört zweifellos eine regelmäßige ambulante Untersuchung; Angaben über die Häufigkeit bei unseren Patientinnen siehe Abb. 3. (Ein Vergleich mit dem Tübinger Kollektiv wurde bereits durchgeführt, s.o.). Dazu gehört auch die Ultraschallmessung des biparietalen Kopfdurchmessers, um das fötale Wachstum direkt zu überwachen. Die Diagnose einer intrauterinen Retardierung kommt für eine Therapie immer erst sehr spät und besitzt auch keine sehr hohe Treffsicherheit, Kunz, J. and al. (37) geben nur 20 % an. Außerdem gibt es eine hohe Rate falsch positiver Angaben (Arias, F. (1)).

Dies liegt vor allem daran, daß bei einer chronischen Placentainsuffizienz das Wachstum des Kopfes auf Kosten des übrigen Körpers erhalten bleibt (37) und damit der biparietale Kopfdurchmesser allein keinen Hinweis auf eine Wachstumsretardierung gibt. Eine Möglichkeit, eine Fehlinterpretation zu vermeiden, ist deshalb die Kombination von Cephalo- und Thorakometrie (26,38,58). Es ist zu überlegen, ob diese Methode in Zukunft für die Risikogravidität, bei denen durch die Ovulationsinduktion das genaue Gestationsalter bekannt ist, angewendet werden sollte.

Bei unseren Patientinnen wurde der biparietale Kopfdurchmesser bei Clomiphen-Induktion durchschnittlich

6.7mal und bei HMG-HCG-Induktion 9mal gemessen.

Einzelne Ultraschallmeßergebnisse der Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen, sind in Abb. 7 dargestellt, es fällt eine Konzentrierung im unteren Normbereich ab der 34. SSW auf. 5 der 132 Einzelwerte liegen nicht im Normbereich, drei davon liegen subnormal (Pat.-Nr. 13, 16 und 21) und zwei liegen über der Norm (beide von Pat.-Nr. 1). Die Entwicklungsverläufe von Patientin Nr. 13 und 21 sind in Abb. 20 und 22 wiedergegeben, bei Patientin Nr. 16 und 1 liegen keine weiteren pathologischen Werte vor.

Die Meßergebnisse der HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften sind in Abb. 37 eingetragen. Hier ist eine Konzentrierung im unteren Normbereich noch deutlicher als bei Clomiphen, nur 4 von 56 Werten liegen über dem Mittelwert. Bei Patientin Nr. I, III und VII liegen je ein Wert subnormal bzw. auf der unteren Normgrenze. Die Ultraschallmeßwerte sind in Abb. 46, 48 und 55 noch einmal dargestellt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Ultraschallmessungen, bis auf die Ergebnisse bei Patientin Nr. 13, keinen eindeutig pathologischen Verlauf zeigen.

Bei vier der fünf Wachstumsretardierungen (bei Patientin Nr. 28 wurde kein pathologischer Ultraschallwert festgestellt) wurden subnormale Werte gemessen, aber auch wenn

man die Zusatzinformation einer Wachstumsverlangsamung Abb. 24 und 51 hinzunimmt, reichen die Ultraschallmessungen bei unseren Patientinnen nicht aus, um eine Mangelentwicklung mit Sicherheit diagnostizieren zu können. Die bereits erwähnte Möglichkeit der Kombination von Thorako- und Cephalometrie sollte ausgenützt werden.

Die Östriolbestimmung ist für viele Autoren ein wichtiges Mittel, Aussagen über den Zustand des Feten machen zu können. Lauritzen, Ch. (39) schreibt: "Der Wert der Östrogenbestimmungen beruht darauf, daß offenbar eine feste Korrelation zwischen der Biogenese und der Normalität der Versorgung mit Sauerstoff, Energie liefernde Enzymen und der normalen Bildung von metabolischen Produkten besteht. Da die Bildung von Östriol zu 90 % auf der Anlieferung von Dehydroepiandrosteron beruht, ist es leicht verständlich, daß bei Störungen des fetalen Befindens der Östriolspiegel sehr rasch abfällt und damit eine fetale Gefährdung anzeigt." Dies trifft nach Aussagen des Autors in 70 % der Fälle zu (39). Bei zahlreichen anderen Autoren wird die Treffsicherheit zwischen 60 - 84 % und die Zahl falsch positiven Ergebnisse mit 19 % angegeben (2,4,16).

Wie bereits berichtet, liegt die Rate für zu niedrige Östriolausscheidung in einem großen Kollektiv bei etwa 10 % bzw. 13.87 % (4,59). Die Häufigkeit von Totgeburten, Aborten, Mißbildungen und Mangelentwicklungen ist bei diesen Patientinnen wesentlich höher als in der Gruppe mit normalen Östriolwerten (4,5,28). Dies ist die Be-

rechtigung, die Östriolausscheidung als Screening-Test für die Prognose der Kindsentwicklung anzuwenden. Umso mehr ist es notwendig, sie bei Risikograviditäten als regelmäßige Kontrolle durchzuführen.

In Abb. 5 ist die Häufigkeit der Östriolbestimmungen für unsere Patientinnen dargestellt. Bei den 16 Clomiphen-induzierten Schwangerschaften wurden sieben mal entweder subnormale oder grenzwertige Werte bestimmt, bei den HMG-HCG-induzierten Graviditäten drei mal bei sieben Frauen. (Pat.-Nr. 8, 9, 22, 24, 26, 28, I, III und IV). In zwei Fällen (Pat.-Nr. 12 und 22) liegt der erste gemessene Wert in der 31. und 25. SSW unter der Normgrenze. Bei vier Frauen kam es zu einem mehr oder weniger kurzem Abfall der Werte (Pat.-Nr. 8, 9, 24 und 26) und bei Patientin Nr. III und IV fielen die Werte unter die Normgrenze, verliefen dann mit leicht steigender Tendenz unter der Norm, um bei Pat.-Nr. IV in den Normbereich aufzusteigen. Nur bei Patientin Nr. 28 lagen, bis auf eine Ausnahme, alle Werte subnormal und steigen leicht parallel der unteren Normgrenze. Bei Patientin Nr. I stiegen die Östriolwerte, mit größeren Schwankungen, unterhalb der Normgrenze ebenfalls parallel an.

Zweifellos führte die EPH-Gestose bei Patientin Nr. 8 zu dem Östriolabfall (28). Die Hypotrophie der Feten von Patientin Nr. I und 28 verursachte die niedrigen Werte mit leicht steigender Tendenz, vgl. dazu die Aussagen von Hull, M.R.G. (28) und Mac Leod, S.C. and al. (48).

Betrachten wir die Schwangerschaftsverläufe der anderen Patientinnen, bei denen niedrige Östriolwerte gemessen wurden, so bestanden bei fünf Patientinnen Frühgeburtsbestrebungen (Pat.-Nr. 9, 22, 26, II und IV), bei zwei Patientinnen kam es unter der Geburt zu Decelerationen der kindlichen Herztöne (Pat.-Nr. 24 und III) und bei einer Patientin zur Bradykardie der Herztöne in der Austreibungsperiode. In zwei Fällen trat der Abfall der Östriolwerte erst nach Beginn der Abortbestrebungen auf (Pat.-Nr. 9 und 26), bei Patientin Nr. 22, III und IV wurden zuerst niedrige Östriolwerte gemessen und erst nach einer Latenz von 9, 3 und 5 Wochen traten die Frühgeburtsbestrebungen auf. Die Schädigung der Placenta bei Patientin Nr. 24 und III ließ sich erst nach 6 Wochen durch weitere Symptome (intrapartal schwere Decelerationen) erneut nachweisen.

Dies bedeutet, daß ein Östriolabfall, nimmt man die Hypotrophie der Neugeborenen hinzu, in 6 von 10 Fällen ein Frühsymptom für Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. während der Entbindung war.

Bisher wurden nur 7 von den 16 Clomiphen-induzierten Schwangerschaften besprochen. Die übrigen Östriolwerte der anderen 9 Frauen sind alle im Normbereich. Von 6 Frauen liegen Verlaufskontrollen vor, dreimal wurde nur ein Östriolwert bestimmt. Die Werte von Patientin Nr. 29, die Zwillinge zur Welt brachte, und von Patientin Nr. 21 sind bei den Einzelfallbeschreibungen dargestellt. Die Werte der Zwillingsschwangerschaft sind ebenfalls in die

Normalkurve für Einzelkinder eingezeichnet, sie lassen sich deshalb nicht vergleichen; zudem kann man die Östriolwerte nur beiden Feten zurechnen, eine Kontrolle der Einzelschicksale ist deshalb nicht möglich (28). Zwei der fünf Schwangerschaften verliefen ganz ohne Komplikationen, und zwei Frauen entwickelten leichte Ödeme. Nur bei Patientin Nr. 21 versagte die Östriolbestimmung; obwohl die Patientin in der 13. SSW einen Abortus imminens erlitt, eine EPH-Gestose entwickelte und ein hypotrophes Neugeborenes zur Welt brachte (Gewicht <3. Perc., Größe <10. Perc.), lagen die gemessenen Werte im mittleren Normbereich.

Bei den HMG-HCG-induzierten Schwangerschaften sind vier der sieben Kontrollen des Östriols im 24-Stunden Urin ohne Besonderheiten. Bei Patientin Nr. VI wurden nur zwei Werte bestimmt und so läßt sich kaum etwas über den Verlauf aussagen. Die EPH-Gestose bei Patientin Nr. II hatte wider Erwarten keinen Einfluß auf die Östriolwerte. Auch der Abortus imminens von Patientin Nr. V beeinflußte die Werte nicht. Auch im Falle der Patientin Nr. VII, deren Kind mangelentwickelt war, zeigten wie bei Patientin Nr. 21 die Östriolwerte keine Veränderung.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die Östriolwerte in 6 von 10 Fällen prognostischen Wert hatten, aber auch in 3 von 9 Verlaufskontrollen falsch negativ waren.

Als zweite Hormonbestimmung wurde die HPL-Messung im mütterlichen Plasma bei 9 Clomiphen- und 5 HMG-HCG-indu-

zierte Schwangerschaften durchgeführt. Nur bei 10 dieser Patientinnen liegen wenigstens drei Werte vor, so daß man bei ihnen von einer Verlaufskontrolle sprechen kann. Es handelt sich um die Patientinnen Nr. 8, 24, 25, 26, 28, 29, II, III, IV und VII.

Kunz, J. and al. (37) geben für die HPL-Werte eine Treffsicherheit von 53 % an, eine intrauterine Mangelentwicklung zu diagnostizieren. Einen fast gleichen Wert erarbeitete Dudenhausen, J.W. (13): "Lagen während der Schwangerschaft ein oder mehrere HPL-Werte unter der 2.5. Percentile, so wurde in 56 % eine Mangelentwicklung, in 21 % eine Acidose des Nabelarterienblutes und in 18 % eine klinische Depression beobachtet, dagegen nur in 27 % eutrophe und lebensfrische Neugeborene".

Bei den HPL-Bestimmungen bei unseren Patientinnen wurden in vier Fällen zu niedrige Werte festgestellt: bei Pat.-Nr. 8, 28, IV und VII.

Bei Patientin Nr. 8 fielen die HPL-Werte wegen einer EPH-Gestose, die in der 39. SSW auftrat, ab. Kurz vor der Entbindung in der 38. SSW wurde bei Patientin Nr. IV ein Abfall der HPL-Werte festgestellt. Bei Patientin Nr. VII lagen die HPL-Meßwerte von der 27. - 33. SSW und von der 38. - 40. SSW unter der Norm und ermöglichten auch unter Berücksichtigung des biparietalen Kopfdurchmessers die Diagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung, obwohl die Östriolwerte im Normbereich anstiegen. Bei Patientin

Nr. 28 zeigte ein HPL-Abfall ab der 40. SSW die Schädigung der Placenta an; erst in der 41. SSW folgte ein Östriolabfall und deutete ein beginnende Verschlechterung des Zustands des Feten an. Die Entbindung mußte wegen schwerer Decelerationen - sie zeigten die Placentainsuffizienz an - durch Sectio durchgeführt werden. Die HPL-Werte der Zwillingsschwangerschaft (Pat.-Nr. 29) lagen, wie bei einer großen Placenta zu erwarten ist (31), weit über der Norm für Einzelkinder. Um sie diagnostisch verwerten zu können, müßte eine Normalkurve für Zwillingsschwangerschaften aufgestellt werden (13). Die übrigen 5 Verlaufskontrollen mittels HPL-Bestimmung zeigten keine suspekte Veränderungen.

Bei Patientin Nr. II und 25 zeigten die HPL- und die Östriolbestimmungen einen normal ansteigenden Verlauf. Obwohl bei Patientin Nr. III, 24 und 26 ein Östriolabfall festgestellt wurde, blieben die HPL-Werte stets im Normbereich.

Ein Vergleich HPL-Meßergebnisse - Östriolwerte ergab in vier Fällen eine Übereinstimmung: in zwei normalen Schwangerschaften (Pat.-Nr. 25 und II), bei einer EPH-Gestose (Pat.-Nr. 8) und bei Patientin Nr. 28 kurz vor der Geburt, als die Schädigung der Placenta den Zustand des hypotrophen Feten bedrohte. Bis dahin konnte die Mangelentwicklung nur durch die niedrigen Östriolwerte diagnostiziert werden.

In fünf Fällen wichen die Parameter voneinander ab. So konnte bei Patientin Nr. VII die intrauterine Wachstums-

retardierung nur mittels der HPL-Bestimmung erkannt werden, im Gegensatz zu Patientin Nr. 28. Bei Patientin Nr. IV fielen die HPL-Werte ab, während die Östriolwerte in den Normbereich stiegen. Bei Patientin Nr. 24, 26 und III waren die HPL-Werte stets normal, die Östriolwerte hingegen zeigten einen pathologischen Verlauf.

Berücksichtigt man, daß bei Patientin Nr. VII HPL alleine die Diagnose ermöglichte und bei Patientin Nr. 8 und 28 frühzeitiger als die Östriolbestimmung die Placentastörung kennzeichnete, so wird die Bedeutung der HPL-Bestimmung bei der Überwachung von Risikograviditäten deutlich. Deshalb ist eine Kombination von Östriol- und HPL-Bestimmungen äußerst sinnvoll (12).

V. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Untersuchung wurden der Verlauf und die Ergebnisse von 39 induzierten Schwangerschaften kontrolliert. Von 32 Clomiphen-induzierten Graviditäten endeten 6 im Abort und 25 mal wurden lebende Kinder geboren (darunter war ein Zwillingspaar). Obwohl eine erhöhte Komplikationsrate von 68 % vorlag - die Erhöhung beruhte vor allem auf einer vermehrten Häufigkeit von Frühgeburtsbestrebungen (16 %) und pathologischer Östriolwerte (43.8 %) - entsprachen das Durchschnittsgewicht und die Durchschnittsgröße sowie das durchschnittliche Placentagewicht einem Tübinger Vergleichskollektiv.

	Gewicht	Größe	Placentagewicht
Clomiphen-Therapie	3203.4 g (2510-4140)	50.2 cm (46-55)	627.8 g (400-1150)
Römer, V.M. et al. (57)	3267 g (460-5230)	50 cm (35-57)	613.5 g (σ = 148.3)

Tabelle XXIV: Vergleich des Placentagewichts, des Gewichts und der Größe der Neugeborenen aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit Clomiphen mit dem Tübinger Kollektiv

Es wurde außerdem eine vermehrte Anwendung von operativen Entbindungen festgestellt (53.8 % gegenüber 28.4 %). Der Zustand der Kinder war nach der Geburt häufig schlechter,

gemessen mit Hilfe der Apgarwerte nach einer Minute. Nur 61.5 % der Neugeborenen lagen mit dem Apgarwert über 7, im Vergleichskollektiv waren es 83.3 %.

Die sieben mit HMG-HCG behandelten Patientinnen brachten lebende Kinder zur Welt; die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer war kürzer als bei Clomiphen-induzierten und Spontangraviditäten. Außerdem lagen die Durchschnittswerte der Kinder und das durchschnittliche Placentagewicht deutlich unter den Normalwerten.

	Gewicht	Größe	Placentagewicht
HMG-HCG-Therapie	2944.2 g (2720-3250)	48.6 cm (47-51)	501.4 g (440-620)
Römer, V.M. et al. (57)	3267 g (460-5230)	50 cm (35-57)	613.5 g (σ = 148.3)

Tabelle XXV: Vergleich des Placentagewichts, des Gewichts und der Größe der Neugeborenen aus Schwangerschaften nach Ovulationsinduktion mit HMG-HCG mit dem Tübinger Kollektiv

Genau wie bei Clomiphen waren auch diese Schwangerschaften komplikationsreicher (6 von 7 Schwangerschaften), fünf dieser Patientinnen mußten durchschnittlich 37 Tage lang (12 - 48) stationär behandelt werden, bei der Clomiphen-Therapie wurden 11 Frauen durchschnittlich nur 17 Tage stationär behandelt (10 - 110). Den Kinder ging es nach

der Entbindung dennoch besser als bei den Clomiphen-induzierten Schwangerschaften; kein Kind hatte einen Apgar-wert unter 8.

Die Häufigkeit der ambulanten Kontrolluntersuchungen bei Clomiphen-behandelten Frauen lag nur unwesentlich über der des Kontrollkollektivs. Die HMG-HCG-behandelten Patientinnen wurden häufiger untersucht. Die Untersuchung der induzierten Schwangerschaften umfaßte häufiger Ultraschall-, Östriol- und HPL-Bestimmungen. Die Ultraschallmessungen sollten, da die Bestimmung des biparietalen Kopfdurchmessers allein nicht für eine genaue Diagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung ausreicht, aus einer Kombination von Cephalo- und Thorakometrie bestehen. Außerdem ist die Verwendung von Östriol- und HPL-Bestimmungen anzustreben und für Risikograviditäten weiter zu intensivieren.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arias, F.:
The diagnosis and management of intrauterine growth retardation.
Obstet.Gynecol. 49, 293-298 (1977).

2. Aubry, R.H. and R.E.L. Nesbitt:
High-risk obstetrics.
Amer.J.Obstet.Gynec. 107, 48-64 (1970).

3. Beck, P., E.F. Grayzel, J.S. Joung and H.S. Kupperman:
Induction of ovulation with Clomiphen.
Obstet.Gynecol. 27, 54-65 (1966).

4. Beischer, N.A.:
Low oestriol excretion incidence, significance and treatment in an obstetric population.
Med.J.Austr. 2, 379-381 (1975).

5. Beischer, N.A., V.L. Bhargara, J.B. Brown and M.A. Smith:
The incidence and significance of low oestriol excretion in an obstetric population.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 75, 1024-1033 (1968).

6. Bettendorf, G., M. Breckwoldt und F. Lehmann:
Ovulationsauslösung mit Gonadotropinen.
Zbl.Gynäk. 94, 1687-1696 (1972).

7. Bettendorf, G., M. Breckwoldt, C. Bordasch und C. Neale:
Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen.
Dtsch.med.Wschr. 93, 995-1002 (1968).

8. Bettendorf, G., A. Gronau, F. Lehmann, F. Leidenberger and R. Zimmermann:
Hormonal treatment of female infertility.
persönl. Mitteilungen (1977).

9. Busch, W.:

Die Placenta bei der fetalen Mangelentwicklung.

Arch.Gynäk. 212, 333-357 (1972).

10. Clemens, M.R., R. Göser, E. Keller, H. Traut and A.E. Schindler:

Intrauterine development, fetoplacental function and pregnancy outcome after induction of ovulation with Bromergocryptine (CB-154).

persönl. Mitteilungen (1977).

11. Deutsche Forschungsgemeinschaft:

Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung.

Boppard, H. Boldt Verlag (1977).

12. Dudenhausen, J.W.:

Kombinierte biochemische biophysikalische Überwachung des Feten in der Spätschwangerschaft - Indikation und klinische Schlußfolgerungen.

In: Dudenhausen, J.W., E. Saling und E. Schmidt: Perinatale Medizin Bd. VI, 7. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin 1974. Thieme, Stuttgart (1975).

13. Dudenhausen, J.W.:

Klinische Bedeutung des humanen plazentaren Laktogens in der 2. Schwangerschaftshälfte.

Habilitationsschrift für das Fach Geburtshilfe und Gynäkologie, Berlin (1977).

14. Evans, J. and L. Townsend:

The induction of ovulation.

Amer.J.Obstet.Gynec. 125, 321-327 (1976).

15. Ferin, J. and M. Renaer:

Treatment of anovulatory infertility with human menopausal gonadotropin followed by chorionic gonadotropin.

Amer.J.Obstet.Gynec. 101, 439-447 (1968).

16. Galbraith, R.S., J.A. Low and R.W. Boston:

Maternal urinary estriol excretion patterns in patients with chronic fetal insufficiency.

Amer.J.Obstet.Gynec. 106, 352-358 (1970).

17. Gemzell, C.A.:

Induction of ovulation with human gonadotrophins.

Acta Endocrinol. 40 Supp. 67, 49 (1962).

18. Gemzell, C.A., E. Diczfalusy and G. Tillinger:

Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH).

J.clin.Endocrin.Metabol. 18, 1333-1348 (1958).

19. Gemzell, C.A., E. Diczfalusy and K.G. Tillinger:

Human pituitary follicle-stimulating hormone. I Clinical effect of a partially purified preparation.

Hrsg.: Wolsteinholme, G.E.W. and C.M. O'Conner, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Churchill, London (1960).

20. Göretzlehner, G., K. Rudolf und R. Frahm:

Clomiphen - Applikation zur Stimulationstest und zur Behandlung der funktionellen Sterilität.

Zbl.Gynäk. 97, 1450-1457 (1975).

21. Goldfarb, A.F., A. Morales, A.E. Rakoff and P. Protos:

Critical review of 160 Clomiphene-related pregnancies.

Obstet.Gynecol. 31, 342-345 (1968).

22. Greenblatt, R.B., W.E. Barfield, E.C. Jungck and A.W. Ray:

Induction of ovulation with MRL/41 (Clomiphene citrate).

J.A.M.A. 178, 101-102 (1961).

23. Greenblatt, R.B., S. Roy, V.B. Mehesh, W.E. Barfield and E.C. Jungck:

Induction of ovulation.

Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 900-912 (1962).

24. Hack, M., M. Brish, D.M. Serr, V. Insler and B. Lunenfeld:

Outcome of pregnancies after induced ovulation. Follow-up of pregnancies and children born after gonadotropin therapy.

J.A.M.A. 211, 791-797 (1970).

25. Hack, M., M. Brish, D.M. Serr, V. Insler, M. Salomy and B. Lunenfeld:

Outcome of pregnancy after induced ovulation. Follow-up of pregnancies and children born after Clomiphen therapy.

J.A.M.A. 220, 1329-1333 (1972).

26. Hansmann, M.:

Kritische Bewertung der Leistungsfähigkeit der Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe heute.

Gynäkologe 7, 26-35 (1974).

27. Heidecker, K.:

Die Zwillingsgeburt im Spiegel der Statistik.

Inaugural-Dissertation Tübingen (1974).

28. Hull, M.G.R.:

The basis and application of estrogen essays on urine and blood to assess fetoplacental function in late pregnancy.

J.Perinat.Med. 4, 137-162 (1976).

29. Jewelewicz, R.: Management of infertility resulting from anovulation.

Amer.J.Obstet.Gynec. 122, 909-920 (1975).

30. Johnson, J.E., C.A. Bunde and M.T. Hoekenga:

Clinical experience with Clomiphene.

Pacif.Med.Surg. 74, 153-158 (1966).

31. Kaltenbach, F.J., R. Schmitt, H. Ritzmann und W. Dieterich:

Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen der Placenta in Korrelation zur HPL-Bestimmung.

Arch.Gynäk. 219, 380 (1975).

32. Karow, W.G. and S.A. Payne:

Pregnancy after Clomiphene citrate treatment.

Fertil Steril 19, 351-362 (1968).

33. Kase, N., A. Mroueh and C.L. Buxton:

Pergonal therapy of anovulatory infertility.

Amer.J.Obstet.Gynec. 100, 176-184 (1968).

34. Katz, M., B. Lunenfeld and V. Insler:

Induction of ovulation with gonadotropins.

S.Afr.med.J. 47, 1272-1280 (1973).

35. Kistner, R.W.:

Induction of ovulation with Clomiphene citrate (Clomid).

S.Afr.J.Obstet.Gynec. 5, 25-35 (1967).

36. Kistner, R.W.:

Sequential use of Clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction.

Fertil Steril 27, 72-82 (1976).

37. Kunz, J. and P.J. Keller:

Ultrasound and biochemical findings in intrauterine growth retardation.

J.Perinat.Med. 4, 85-94 (1976).

38. Lang, N., O. Bellmann, M. Hansmann, W. Nocke und M. Niesen:

Klinik und Diagnostik der intrauterinen Mangelentwicklung.

Fortschr.Med. 95, 482-494 (1977).

39. Lauritzen, Ch.:

Steoide und Funktion. Zur praktischen Bedeutung der Steroid-Testverfahren. Treffsicherheit. Korrelation.

Arch.Gynäk. 214, 64-66 (1973).

40. Lubchenco, L.O., Ch. Hansmann and E. Boyd:

Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks.

Pediatrics 37, 403-408 (1966).

41. Lubchenco, L.O., Ch. Hansmann, M. Dressler and E. Boyd:

Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks.

Pediatrics 32, 793-800 (1963).

42. Lunenfeld, B.:

Treatment of anovulation by human gonadotropins.

J.Intern.Fed.Gynaec.Obstet. 1, 153-167 (1963).

43. Lunenfeld, B.:

La thérapeutique par les gonadotrophines humaines extraites des urines de femmes ménopausées (H.M.G.). Indications, technique, résultats.

Gynéc.Obstét. (Paris) 65, 553-564 (1966).

44. Lunenfeld, B., V. Insler und E. Rabeau:

Die Prinzipien der Gonadotropin-Therapie.

Acta Endocrinol. 64 Supp. 148, 52-101 (1970).

45. Lunenfeld, B., E. Rabeau, G. Rumney and G. Winkelsberg:

The responsivness of the human ovary to gonadotrophin.

Proceedings IIIrd World Congress Gynaec.Obstet. (Vienna) 1, 220(1961).

46. Lunenfeld, B., S. Sulmivici, E. Rabeau et A. Eshkol:

L'induction de l'ovulation dans les amenorrhees hypophysaires par un traitement combine de gonadotrophines urinaires menopausique et de gonadotrophines chorioniques.

Comp.rend.Soc.franç.Gynéc. 32, 346-351 (1962).

47. Macgregor, A.H., J.E. Johnson and C.A. Bunde:

Further clinical experience with Clomiphene citrate.

Fertil Steril 19, 616-622 (1968).

48. Mac Leod, S.C., D.M. Milton and C.R. Avery:

Relationship between elevated blood pressure and urinary estriols during pregnancy.

Amer.J.Obstet.Gynec. 109, 375-382 (1971).

49. Mettler, L., E. Brandt und P. Tykal:

Klinische Erfahrungen zur Ovulationsstimulierung mit Gonadotropinen.

V. Intern.Congress of Endocrinology, Hamburg (1976).

50. Murray, M. and F. Osmond-Clarke:

Pregnancy results following treatment with Clomiphene citrate.

J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 78, 1108-1114 (1971).

51. Naville, A.H., R.W. Kistner, R.E. Wheatley and J. Rock:

Induction of ovulation with Clomiphene citrate.

Fertil Steril 15, 290-309 (1964).

52. Nickl, R.:

Standardkurven der intrauterinen Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang.

Inaugural-Dissertation München (1972).

53. Nocke, W., G. Leyendecker, M. Hansmann, V. Platt und O. Bellmann:

Endokrinologische Parameter und Ultraschalldiagnostik bei Schwangerschaft nach Ovulationsauslösung.

Arch.Gynäk. 214, 198-202 (1973).

54. Osmond-Clarke, F. and M. Murray:

The induction of ovulation with Clomiphene and its assessment by biological methods.

J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 75, 531-539 (1968).

55. Palmer, R. et P.Dorangeon:

Premiers essais personnels de traitement de stérilités anovulaires par l'association H.M.G. + H.C.G.

Comp.rend.Soc.franç.Gynec. 32, 407-411 (1962).

56. Pennington, G.W. and S. Naik:

An extended study on the use of Clomiphene citrate for the induction of ovulation.

Irish J.med.Science 142, 141-146 (1973).

57. Poulsen, A.M. and W.A. Bryner:

The obstetric complications of the infertility patient.

Obstet.Gynec. 49, 174-179 (1977).

58. Reinold, E.:

Geburtshilfliche Ultraschalldiagnostik.

Wien.klin.Wschr. 87, 389-391 (1975).

59. Römer, V.M. und A. Siegle:

Jahresbericht Geburtshilfe 1976.

persönl. Mitteilungen (1977).

60. Roland, M.:

Menotropin with HCG in Ovulation induction.

Fertil Steril 20, 1004-1016 (1969).

61. Roland, M.:

Problems of ovulation induction with Clomiphene citrate with report of a case of ovarian hyperstimulation.

Obstet.Gynec. 35, 55-62 (1970).

62. Roland, M.:

Treatment of anovulation after discontinuation of oral contraceptives.

In: Gonadotropin therapy in female infertility Hrsg.: Rosenberg, E., Ciba Medica Foundation, Amsterdam (1973).

63. Roy, S., R.B. Greenblatt, V.B. Mehesh and E.C. Jungck:

Clomiphene citrate: Further observations on its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action.

Fertil Steril 14, 575-595 (1963).

64. Rust, L.A., R. Israel and D.R. Mishell:

An individualized graduated therapeutic regime for Clomiphene citrate.

Amer.J.Obstet.Gynec. 120, 785-790 (1974).

65. Schindler, A.E.:

Therapie der endokrinen weiblichen Sterilität.

persönl. Mitteilungen (1977).

66. Schmidt-Elmendorf, H.:

Physiologie der Ovulation.

Acta Endokrinol. 64 Supp. 148, 7-45 (1970).

67. Schmidt-Elmendorf, H. und R. Kämmerling:

Vergleichende klinische Untersuchung von Clomiphen, Cyclofenil und Epimestrol.

Geburtsh.Frauenh. 37, 531-541 (1977).

68. Spandoni, L.R., D.W. Cox and D.C. Smith:

Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation.

Amer.J.Obstet.Gynec. 120, 988-993 (1974).

69. Staemmler, H.-J.:

Die Anwendung von Gonadotropinen zur Regulation des Ovarialendokrinium (Wirkungsmechanismus, Indikation und Ergebnisse).

Proceedings IIIrd World Congress Gynec.Obstet. (Vienne) 1, 122 (1961).

70. Taubert, H.-D.:

Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphen.

Gynäkologe 1, 139-148 (1969).

71. Thompson, C.R. and L.M. Hansen:

Pergonal (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy.

Fertil Steril 21, 844-853 (1970).

72. Tscherne, G.:

Weitere Erfahrungen bei der Behandlung der Sterilität mit Clomiphenzitrat.

Wien.klin.Wschr. 124, 662-666 (1974).

73. Tyler, E.T.:

Treatment of anovulation with Menotropin (HMG).

J.A.M.A. 205, 16-22 (1968).

74. Vande Wiele, R.L. and R.N. Turksoy:

Treatment of amenorrhoe and anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins.

J.clin.Endocrinol.Metab. 25, 369-384 (1965).

75. Whitelaw, M.J.:

Clomiphene citrate: Experience with 217 patients.

Fertil Steril 17, 584-604 (1966).

76. Whitelaw, M.J., C.F. Kalman and L.R. Grams:

The significance of the high ovulation rate versus the low pregnancy rate with Clomid.

Amer.J.Obstet.Gynec. 107, 865-877 (1970).

77. Zander, J., F. Leidenberger, K. Holzmann, B. Runnebaum, H.D. Heinrichs, G. Buntru, J. Winkhaus und D. Heinrichs:

Weitere klinische Erfahrungen bei der Behandlung monophasischer Zyklusanomalien mit Clomiphen (Dyneric).

Geburtsh.Frauenh. 30, 493-504 (1970).

LEBENSLAUF

Am 31. Juli 1951 wurde ich, Michael Schäfer, als Sohn des Helmut Schäfer und seiner Frau Edith, geb. Rakowske in Rendsburg geboren.

In Reutlingen besuchte ich die Volksschule und legte 1971 nach dem Wechsel auf das Johannes-Kepler-Gymnasium das Abitur ab.

Im Sommersemester 1973 nahm ich an der Universität Tübingen das Studium der Medizin auf und legte im Sommersemester 1975 die ärztliche Vorprüfung ab. Die ärztliche Prüfung legte ich am 30. Oktober 1979 ab, nach Ableistung des Internatsjahres an den Universitäts-kliniken in Tübingen.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321